

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Гайфутдинова Алия Ринатовна

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

3.1.21 – Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Камалова Аэлига Асхатовна

Казань – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ГЕПАТОБИЛИАРНАЯ ПАТОЛОГИЯ У ДЕТЕЙ.....	14
С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА	14
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1 Общая характеристика и состояние проблемы.....	14
1.2 Аутоиммунные формы гепатобилиарной патологии при ВЗК	18
1.3 Лекарственно-индуцированное поражение печени при ВЗК.....	20
1.4 Стеатоз печени и жировая болезнь печени у детей с ВЗК.....	22
1.5 Современные методы неинвазивной диагностики состояния гепатобилиарной системы у детей с ВЗК	34
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1 Дизайн исследования	41
2.2 Общая характеристика пациентов.....	44
2.3 Методы исследования.....	47
ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА.....	58
3.1 Общая клинико-anamnestическая характеристика пациентов	58
3.2 Результаты лабораторного обследования у пациентов с ВЗК.....	68
ГЛАВА 4 ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА	74
ГЛАВА 5 РЕЗУЛЬТАТЫ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА.....	91
5.1 Результаты ультразвукового исследования брюшной полости у детей с ВЗК	91
5.2 Результаты рентгеновской компьютерной томографии органов брюшной полости у детей с ВЗК	94
5.3 Результаты магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости у детей с ВЗК	95
ГЛАВА 6 НУТРИТИВНЫЙ СТАТУС И СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ВЗК.....	101

6.1 Результаты анализа компонентного состава тела у детей с ВЗК	101
6.2 Саркопения и гепатобилиарная патология у детей с ВЗК	104
ГЛАВА 7 ДИНАМИКА СОСТОЯНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА (ПРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)	109
7.1 Динамика состояния гепатобилиарной системы	109
7.2 Оценка факторов риска поражения гепатобилиарной системы..... у детей с ВЗК	115
7.3 Клинические примеры	117
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	123
ВЫВОДЫ	135
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	137
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	140
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	141
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	143
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	159

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Заболеваемость воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и их распространенность в детской популяции демонстрирует значительный рост в последние десятилетия [32, 142]. Актуальность проблемы обусловлена хроническим рецидивирующим течением ВЗК, сложным патогенезом и мультисистемным поражением.

До 50% случаев ВЗК сопровождаются системными внекишечными проявлениями, которые существенно влияют на течение и прогноз. Они ассоциированы с прогрессирующим течением, повышенным риском осложнений и сопутствующей патологии примерно у трети пациентов, а также значительным снижением качества жизни [32]. У детей внекишечные симптомы встречаются чаще, чем у взрослых пациентов, в 30% случаев предшествуют развитию типичной симптоматики и могут быть диагностированы в любой момент заболевания, независимо от его длительности [142]. Наличие гепатобилиарной патологии у пациентов с ВЗК ассоциировано с повышенным риском развития осложнений заболевания и малигнизации, включая колоректальный рак и холангиокарциному [17, 46, 63, 112]. Первичный склерозирующий холангит (ПСХ), характеризующийся прогрессирующим течением с формированием цирроза печени, требует трансплантации печени у 17-30% детей [17].

Патология гепатобилиарной системы (ГБС) является одной из наиболее распространенных групп внекишечных проявлений ВЗК – как при язвенном колите (ЯК), так и при болезни Крона (БК). По разным данным, её распространенность у пациентов с ВЗК в целом может достигать 50% [48]. Гепатобилиарная патология при ВЗК включает в себя широкий спектр нарушений, обусловленных различными патогенетическими механизмами. К ним относятся: иммуноопосредованные нарушения (первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит (АИГ), аутоиммунный холангит/overlap-синдром); лекарственные поражения печени, чаще ассоциированные с применением препаратов 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), тиопуринов, глюкокортикостероидов и препаратов генно-инженерной

биологической терапии (ГИБТ). Кроме того, у пациентов с ВЗК следует учитывать риск развития холелитиаза, а также жировой болезни печени, включая метаболически ассоциированную жировую болезнь печени (МАЗБП) [127, 134].

Точная распространенность гепатобилиарной патологии у детей с ВЗК в России на сегодняшний день неизвестна. По данным литературы, повышение уровня трансаминаз регистрируется в среднем у 40% детей с ЯК и БК, частота варьирует в зависимости от длительности заболевания. У 16,3% пациентов синдром цитолиза может быть выявлен в течение одного месяца после установления диагноза ВЗК, у 58% - при длительном динамическом наблюдении в течение 12 лет. У части пациентов этиология выявленных изменений остаётся неустановленной [14].

Согласно современным литературным данным, жировая болезнь печени является одной из наиболее частых и недооцененных форм гепатобилиарной патологии у пациентов с ВЗК, её частота может составлять от 20 до 40% в зависимости от применяемых методов и критериев диагностики [47]. При этом при ВЗК отмечается повышенный риск развития жировой болезни печени при отсутствии классических метаболических факторов риска – избыточной массы тела, дислипидемии и нарушений углеводного обмена [60, 62]. К дополнительным факторам риска развития жировой болезни печени при ВЗК относятся особенности применяемой терапии, оперативные вмешательства на кишечнике и парентеральное питание в анамнезе, тяжесть воспалительного процесса, изменения кишечной микробиоты и сдвиг равновесия в оси «кишечник-печень» [19, 53].

Прогрессирующее снижение объема скелетно-мышечной массы, или саркопения, является распространенным явлением при ВЗК; по данным литературы, её частота составляет от 15 до 34% в зависимости от применяемого метода диагностики [108, 118]. Предполагается, что жировая болезнь печени и саркопения могут иметь общие патофизиологические механизмы, включая хроническое системное воспаление, снижение физической активности, нарушения нутритивного статуса и изменения кишечной микробиоты [22].

Таким образом, повышенный риск формирования стеатоза печени у пациентов с ВЗК обусловлен совокупным влиянием различных факторов, включая нутритивные нарушения. Саркопения при этом рассматривается как новый модифицируемый фактор риска жировой болезни печени [70]. Своевременное выявление данных нарушений позволит оптимизировать терапевтическую тактику, провести коррекцию саркопении путем назначения индивидуализированной нутритивной поддержки и формирования рекомендаций по модификации образа жизни у пациентов с ВЗК. В долгосрочной перспективе такой подход может способствовать снижению риска развития тяжелого стеатоза печени, а также уменьшению вероятности осложнений, ассоциированных с основным заболеванием.

Диагностика патологии ГБС зачастую является непростой задачей, поскольку длительное время она может протекать бессимптомно, либо иметь неспецифические проявления (такие как утомляемость, тошнота, потеря веса). Синдром цитолиза зачастую является транзиторным, но в некоторых случаях может указывать на дебют гепатобилиарной патологии, ассоциированной с ВЗК. В современных отечественных клинических рекомендациях отсутствуют алгоритмы диагностики и мониторинга патологии ГБС у детей с ВЗК. «Золотым стандартом» в диагностике патологии ГБС остаётся биопсия печени [42, 74].

Учитывая неблагоприятное влияние гепатобилиарной патологии на течение и прогноз ВЗК, а также наличие терапевтических возможностей для коррекции модифицируемых факторов риска её прогрессирования, своевременная диагностика данных нарушений представляет собой актуальную клиническую задачу.

Таким образом, важными направлениями являются изучение распространенности и структуры гепатобилиарной патологии у детей с ВЗК, выявление факторов риска её формирования, а также разработка и внедрение неинвазивных методов лабораторной и инструментальной диагностики, направленных на раннее выявление изменений со стороны гепатобилиарной системы.

Степень разработанности темы

Жировая болезнь печени у детей с ВЗК представляет собой относительно новое направление исследований в современной педиатрии и гастроэнтерологии. Имеющиеся данные свидетельствуют о её высокой распространенности при ВЗК, однако частота существенно варьирует в связи с отсутствием унифицированных диагностических критериев [56, 92, 127, 135]. Клинические особенности и факторы риска формирования стеатоза печени у детей с ВЗК остаются недостаточно изученными.

До настоящего времени не разработаны клинические рекомендации по диагностике жировой болезни печени, не ассоциированной с классическими метаболическими факторами риска, несмотря на возрастающее количество данных о существовании особого фенотипа жировой болезни печени у пациентов, не имеющих избыточной массы тела [33, 69, 147]. Существующие диагностические критерии МАЖБП не могут быть в полной мере применены у детей с ВЗК, поскольку у данной группы пациентов имеются специфические факторы риска, связанные с особенностями течения заболевания, проводимой терапией и наличием саркопении [128, 138].

Влияние саркопении на состояние гепатобилиарной системы у детей с ВЗК также остаётся недостаточно изученным. Установлено, что у детей с ВЗК отмечается значительное снижение объема мышечной массы по сравнению со здоровыми сверстниками [118, 129, 65, 81]. Однако, распространенность этого состояния у детей с ВЗК точно неизвестна и варьирует в зависимости от применяемого метода, поскольку единые диагностические стандарты не разработаны.

Известно, что гепатобилиарная патология у детей с ВЗК нередко имеет субклиническое течение, при этом возможности рутинных лабораторных и инструментальных методов в её ранней диагностике остаются ограниченными [51, 134]. В связи с этим сохраняется необходимость поиска ранних доклинических маркеров поражения печени.

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, направленные на валидацию диагностических методов и разработку алгоритмов ранней диагностики гепатобилиарной патологии у детей с ВЗК с учетом специфических характеристик заболевания и факторов риска, присущих данной когорте пациентов.

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 гепатобилиарной патологии 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 гепатобилиарной патологии 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 исследования

Получены данные о состоянии гепатобилиарной системы у детей с ВЗК в зависимости от характеристик основного заболевания, степени тяжести, формы, особенностей нутритивного статуса, 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 гепатобилиарной патологии при ВЗК у детей. Обоснована необходимость выявления и коррекции модифицируемых факторов риска гепатобилиарной

патологии (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 включало три этапа: ретроспективное аналитическое, одномоментное поперечное и проспективное наблюдательное исследование. Объектом исследования явились 128 детей с установленным диагнозом «язвенный колит» (n=85) и «болезнь Крона (n=43), обследованных в условиях отделения многопрофильного стационара. Проанализированы анамнестические сведения, данные клинического осмотра и сведения о получаемой терапии. Для комплексной оценки состояния пациентов использовались современные лабораторные и инструментальные методы, включая иммуноферментный анализ (ИФА), рентгеновскую компьютерную томографию (РКТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) и биоимпедансный анализ компонентного состава тела.

В работе применены современные подходы к диагностике саркопении по данным лучевых методов исследования на основании измерения показателя суммы площади больших поясничных мышц (tPMA), а также к оценке стеатоза печени с использованием модифицированного метода Диксона [100, 113, 131].

Статистическая обработка результатов была выполнена с применением методов описательной статистики, корреляционного анализа и других методов математической обработки данных, соответствующих поставленным задачам 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 гепатобилиарной патологии у детей с ВЗК.

3. Оптимизация диагностики гепатобилиарной патологии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника 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 результатов

Достоверность результатов исследования обусловлена достаточным числом наблюдений и репрезентативностью выборки, применением современных лабораторных и инструментальных методов диагностики, использованием методов статистической обработки данных, соответствующих поставленным задачам 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.).

Личное участие диссертанта в получении научных результатов

Автор принимал активное участие на всех этапах выполнения исследования: разработка дизайна исследования, подбор и анализ литературных источников по

изучаемой проблеме. Диссертант самостоятельно осуществлял сбор исследовательского материала, создание базы данных и статистическую обработку полученных данных.

Все этапы исследования были выполнены при непосредственном личном участии автора: клинический осмотр и ведение пациентов в условиях стационара, оценка нутритивного статуса с помощью биоимпедансометрии, проведение и интерпретация результатов лабораторных и инструментальных исследований.

Автором проведён самостоятельный анализ полученных результатов, сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту. Подготовка материалов, отражающих основные положения диссертационной работы, осуществлялась совместно с научным руководителем.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них – 7 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий по научной специальности «Педиатрия», рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ. Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных: «База данных клинико-лабораторных и инструментальных характеристик пациентов детского возраста с воспалительными заболеваниями кишечника в Республике Татарстан», №2023621260 от 19.04.2023.

Внедрение результатов диссертационной работы в практику

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

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 162 страницах машинописного текста. Работа 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).

ГЛАВА 1 ГЕПАТОБИЛИАРНАЯ ПАТОЛОГИЯ У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Общая характеристика и состояние проблемы

Согласно современным данным, в последние десятилетия отмечается устойчивый рост заболеваемости и распространённости воспалительных заболеваний кишечника в детской популяции. Данная тенденция наблюдается практически во всех странах мира.

Частота диагностики ВЗК в детском возрасте, в особенности, болезни Крона, заметно возросла, на долю детского и подросткового возраста приходится около 10-20% всех впервые диагностированных случаев ВЗК [32].

По данным систематического обзора Kuenzig M. и соавт. (2022), распространённость ВЗК в детском возрасте значительно варьирует в зависимости от региона. Так, средняя мировая распространённость БК составляет от 7,2 до 47,5 случаев, а ЯК – от 7,9 до 30 случаев на 100 тысяч детей. В странах Восточной Европы заболеваемость БК находится в пределах 0,2-9,8, ЯК – от 1,3-4,0 на 100 тысяч детей в год. Наиболее высокие показатели отмечаются в Северной Европе и Северной Америке [142].

Точных данных о распространённости ЯК у детей в России нет. Согласно отдельным региональным исследованиям, рост заболеваемости ЯК у детей за последние десять лет составил от 0,3% до 2,5% [3, 11]. Заболеваемость БК у детей в России также увеличилась более чем в десять раз, достигая около 6 случаев на 100 тысяч детей [6]. По состоянию на 2021 год, распространённость БК у детей и подростков составляла около 20 случаев на 100 тысяч детей [1].

ВЗК характеризуются хроническим рецидивирующим течением, сложным патогенезом и мультисистемным поражением. До 50% случаев ВЗК сопровождаются системными внекишечными проявлениями, которые могут существенно влиять на течение и прогноз заболевания, повышать риск осложнений

основного заболевания и сопутствующей патологии примерно у трети пациентов, а также снижать качество жизни [46]. При этом у детей внекишечные проявления встречаются чаще, чем у взрослых пациентов, и могут опережать постановку основного диагноза в 30% случаев [48]. Они могут являться первыми проявлениями ВЗК при отсутствии кишечной симптоматики и могут быть диагностированы в любой момент заболевания, независимо от его стажа [134].

Патология гепатобилиарной системы является одной из наиболее распространенных групп внекишечных проявлений ВЗК – как при язвенном колите, так и при болезни Крона. По разным данным, её общая распространенность у пациентов с ВЗК может достигать 50% [47].

Дифференциальная диагностика гепатобилиарной патологии зачастую является непростой задачей, поскольку длительное время она может протекать бессимптомно, либо иметь неспецифические проявления (такие как повышенная утомляемость, тошнота, потеря массы тела). Углубленная диагностика состояния печени чаще всего начинается с выявления маркеров цитолиза и/или холестаза в биохимическом анализе крови.

Синдром цитолиза зачастую является транзиторным, но в некоторых случаях может указывать на дебют гепатобилиарной патологии, ассоциированной с ВЗК. Повышение уровня трансаминаз отмечается в среднем у 40% детей с ЯК и БК, у 16,3% пациентов оно может выявляться в течение одного месяца после постановки диагноза, у 58% - в течение 12 лет, при длительном динамическом наблюдении [14].

Наблюдаемый рост заболеваемости ВЗК у детей, увеличение продолжительности заболевания и влияние ряда факторов (генетических и эпигенетических, проводимой терапии, особенностей нутритивного статуса) могут способствовать увеличению частоты осложнений и сопутствующих внекишечных проявлений, в том числе, гепатобилиарных.

Согласно клиническим рекомендациям Европейской организации ЕССО по диагностике и лечению внекишечных проявлений ВЗК (2023 г.), всем пациентам с ВЗК необходимо проводить базовый скрининг с измерением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-

глутамилтрансферазы (ГГТ) и общего билирубина в момент дебюта заболевания, и затем повторять его каждые 6 месяцев. Если пациент находится в длительной ремиссии и получает монотерапию препаратами 5-АСК, этот интервал может быть увеличен до 12 месяцев. В случае отклонения показателей от установленной нормы требуется расширенная лабораторная и инструментальная диагностика [43].

В настоящее время в отечественных клинических рекомендациях, утвержденных в 2024 году, рекомендовано определение уровня АЛТ, аспартатаминотрансферазы (АСТ), ГГТ и ЩФ, общего билирубина в дебюте ЯК и БК. Однако, не установлены четкие сроки мониторинга показателей при диспансерном наблюдении. При ЯК рекомендуется контроль показателей не реже одного раза в год и не реже одного раза в 3 месяца у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию. При БК рекомендуется оценка показателей 1-2 раза в год и не реже одного раза в 3 месяца у пациентов, получающих тиопурины или метотрексат [1, 11].

В ходе ретроспективного исследования (Dias E. и соавт., 2023) был проведен анализ результатов биопсии печени у 101 пациента с ВЗК и устойчивым повышением хотя бы одного из показателей – маркеров холестаза и цитолиза (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, общего билирубина). В 39,6% случаев у пациентов выявлялись лабораторные признаки цитолиза, холестаза – у 25,7%, цитолиза и холестаза одновременно – в 34,7%. Наиболее часто у пациентов были диагностированы: МАЖБП (32%, преимущественно – у пациентов с БК), лекарственно-индуцированное поражение печени (30%), аутоиммунный гепатит и первичный склерозирующий холангит – по 13% соответственно. У 80% пациентов лабораторные маркеры состояния печени нормализовались после изменения образа жизни, модификации метаболических факторов риска и оптимизации терапии ВЗК. Лекарственно-индуцированное поражение печени было вызвано преимущественно применением азатиоприна (у 43%), инфликсимаба (30%), изониазида (у 13% пациентов, проходивших лечение латентного туберкулеза перед началом биологической терапии). Отмечались единичные случаи токсического поражения на фоне терапии адалимумабом, устекинумабом, препаратами 5-АСК, а также

приема биологически активных добавок растительного происхождения. У большей части пациентов (около 70%) при биопсии был выявлен фиброз печени, у 6% - цирроз печени. Авторы исследования подчеркивают важность ранней диагностики причин необъяснимого повышения печеночных трансаминаз, в том числе, с помощью биопсии печени [71].

Гепатобилиарная патология при ВЗК включает в себя широкий спектр нарушений, определяющихся различными патогенетическими механизмами, и встречается как при БК, так и при ЯК [79]. В зависимости от этиологии она условно может быть подразделена на следующие группы:

1. Иммуноопосредованные внекишечные проявления ВЗК – первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит и их сочетание – overlap-синдром, или аутоиммунный склерозирующий холангит (АСХ); IgG4-ассоциированный холангит;

2. Лекарственное поражение печени, вызванное препаратами из группы сульфасалазинов, тиопуринов, глюкокортикоидов, метотрексата, ингибиторов фактора некроза опухоли;

3. Жировая болезнь печени, в том числе, метаболически ассоциированная;

4. Функциональные расстройства билиарной системы, билиарный сладж;

5. Другая сопутствующая патология печени – холелитиаз, а также амилоидоз печени и гранулематозный гепатит, редко встречающиеся в детском возрасте. Также описаны осложнения, связанные с тромботическими нарушениями – тромбоз воротной вены и печеночных вен [56, 57].

В результате крупного метаанализа (Beheshti Maal и соавт., 2024) была установлена средняя предположительная мировая распространенность гепатобилиарной патологии у пациентов с ВЗК: МАЖБП – 26%, холелитиаз – 4%, ПСХ – 1,7%, АИГ – 0,51%, тромбоз воротной вены – 0,21% [105]. Таким образом, наиболее часто встречающейся патологией при ВЗК является жировая болезнь печени, в то время как ПСХ – наиболее специфичное внекишечное проявление, тесно ассоциированное с ВЗК, преимущественно, с ЯК [56].

1.2 Аутоиммунные формы гепатобилиарной патологии при ВЗК

Первичный склерозирующий холангит – сравнительно редкое заболевание с прогрессирующим течением, имеющее тесную ассоциацию с ВЗК. Так, у 70% пациентов с выявленным ПСХ впоследствии диагностируется язвенный колит или болезнь Крона (более типична ассоциация ПСХ и ЯК). Мировая распространенность ПСХ среди детей составляет около 1,5 на 100 тысяч детского населения, точных данных о распространенности в России нет [110].

ПСХ является мультифакторным заболеванием. Важную роль играют генетические факторы (у лиц, имеющих родственников с диагнозом ПСХ,кратно возрастал риск развития ЯК); изменения микробиоты, транслокация кишечных бактерий через поврежденную слизистую оболочку кишечника с гиперпродукцией цитокинов и поражением желчных протоков [17].

Ассоциация «ВЗК-ПСХ» представляет собой отдельный фенотип ВЗК, имеющий как патогенетические, так и клинические особенности. Описаны пять главных характеристик данного фенотипа: обширное поражение кишечника с преобладанием воспалительной активности в правых отделах, ретроградный илеит, часто – отсутствие поражения прямой кишки; более лёгкое и малосимптомное течение ВЗК, повышенный риск развития колоректальной дисплазии и холангиокарциномы [9, 112]. Согласно рекомендациям ЕССО от 2023 года, в связи с высоким риском холангиокарциномы пациентам с сочетанием ЯК и ПСХ независимо от стажа заболевания необходимо проводить регулярный скрининг с использованием визуализирующих методов исследования каждые 6-12 месяцев [43]. По данным многоцентрового ретроспективного исследования (Deneau M. и соавт., 2017), включавшего 781 ребенка с ПСХ, частота выявления холангиокарциномы составила 1%. Холангиокарцинома была диагностирована у 8 пациентов в возрасте 15-18 лет, в среднем через 6 лет после постановки диагноза ПСХ [137].

ПСХ малых протоков (ПСХ-МП) – форма ПСХ, при которой поражаются мелкие внутрипеченочные желчные протоки с развитием концентрического

фиброза; она характеризуется малосимптомным течением и сложностью диагностики. Картина, полученная с помощью визуализирующих методов исследования (МР-холангиография), при ПСХ-МП остаётся нормальной, в отличие от «классической» формы заболевания. Частота поражения малых протоков у детей с ПСХ превышает таковую у взрослых пациентов с ПСХ и составляет около 13-28% [124, 137].

Несмотря на более «мягкое» течение ЯК при ПСХ, установлено, что у пациентов с фенотипом «ВЗК-ПСХ» частота колэктомии может превышать таковую у пациентов с ВЗК без ПСХ [63]. ВЗК может быть диагностировано спустя годы после постановки диагноза ПСХ, в том числе, после уже проведенной трансплантации печени. Согласно зарубежным данным, ежегодно в трансплантации печени нуждаются 17-30% детей и 1-2% взрослых пациентов с ПСХ [17].

Необходимо отметить, что после трансплантации печени сохраняется высокий риск рецидива ПСХ: по данным международного ретроспективного исследования (Martinez и соавт., 2021), вероятность составляет около 27% в течение пяти лет [115]. У пациентов, потребовавших проведение повторной трансплантации, изначально отмечалось более тяжелое течение ПСХ с быстрым прогрессированием и более высокими значениями АЛТ.

Диагностика ПСХ у детей основана на комплексной оценке клинико-лабораторных признаков синдрома холестаза (с повышением преимущественно ГГТ), результатов визуализирующих методов исследования (МР-холангиография), а также результатов гистологического исследования биоптатов печени.

В настоящее время некоторыми авторами (Ricciuto A. и соавт., 2023) предлагается новая концепция патогенеза и естественного течения ПСХ, согласно которой overlap-синдром, или аутоиммунный склерозирующий холангит, рассматривается как проявление ПСХ на ранних стадиях заболевания. Дебютируя в детском возрасте с клинических проявлений и лабораторных маркеров, более характерных для аутоиммунного гепатита, с возрастом заболевание трансформируется в классический фенотип ПСХ [109].

Согласно данным Ricciuto A. и соавт. (2023), признаки аутоиммунного поражения печени (повышение уровня IgG, наличие аутоантител, характерные гистологические изменения) выявляются примерно у одной трети детей с ПСХ. В связи с этим, каждому пациенту с ПСХ рекомендуется проведение обследования на АИГ для исключения overlap-синдрома [109].

Аутоиммунный склерозирующий холангит рассматривается как непосредственный синоним overlap-синдрома, для него характерно сочетание признаков холестаза и аутоиммунного воспаления, а также хороший ответ на иммуносупрессивную терапию. Предположительная распространенность АСХ составляет около 0,6 на 100 тысяч детей, что сопоставимо с распространенностью АИГ (3,0 на 100 тысяч детей) и ПСХ [141].

По результатам длительного проспективного наблюдения детей с АИГ на протяжении 30 лет (Warner S. и соавт., 2024) было обнаружено, что в когорте пациентов с дебютом АИГ 1 типа в детском возрасте в 20% случаев развивались признаки билиарного поражения, около 50% из них приходились на ПСХ. Кроме того, у 90% пациентов с ПСХ в дальнейшем был диагностирован ЯК [23]. Установлено, что у детей, развивших впоследствии ПСХ, уровень ГГТ был достоверно выше, чем у пациентов с АСХ. Таким образом, авторы подтверждают гипотезу о возможной эволюции аутоиммунных форм гепатобилиарной патологии и их связи с ВЗК.

1.3 Лекарственно-индуцированное поражение печени при ВЗК

Лекарственное поражение печени (ЛПП) при ВЗК ассоциировано с применением ряда лекарственных препаратов, обладающих побочным гепатотоксическим действием: препаратов 5-АСК, тиопуринов, метотрексата, ингибиторов фактора некроза опухоли (TNF- α), глюкокортикостероидов и антибактериальных препаратов (в частности, метронидазола) [125].

ЛПП классифицируются на собственно гепатотоксические, (дозозависимы, связаны с фармакологическими свойствами лекарственного средства) и

идиосинкразические (обусловлены иммунологическими механизмами и генетическими особенностями у отдельного пациента, не зависят от дозы) [16].

Лекарственно-индуцированные поражения печени на фоне терапии ВЗК характеризуются различными патофизиологическими механизмами, зависящими от вида препарата. Так, гепатоцеллюлярный тип поражения наиболее характерен для месалазина и сульфасалазина, метронидазола, тиопуринов, метотрексата (ассоциирован с развитием фиброза), а также ингибиторов TNF- α и α 4-интегринов (в частности, ведолизумаба). Холестатический тип поражения может наблюдаться при применении месалазина, сульфасалазина, тиопуринов и ингибиторов α 4-интегринов [125]. Для тиопуринов были описаны более редкие побочные эффекты в виде нодулярной регенераторной гиперплазии, а также поражения эндотелия сосудов с развитием пелиоза печени [87, 125].

По данным систематического обзора 2022 года (Nunez P. и соавт.), частота ЛПП у взрослых пациентов с ВЗК при терапии тиопуринами составляла 3,7-13,3%, метотрексатом – до 5-10%, ингибиторами TNF- α – около 2-3%, ведолизумабом – 3-5% [41]. В ретроспективном исследовании, включившем 101 взрослого пациента с ВЗК (Dias E. и соавт., 2023) частота выявления ЛПП достигала 30% и в большинстве случаев была обусловлена применением азатиоприна и инфликсимаба. Выявленные изменения были подтверждены результатами биопсии печени [71].

Точная частота ЛПП у детей с ВЗК неизвестна. По результатам 15-летнего наблюдения (Ricciuto A. и соавт., 2016) детей с ВЗК (89% - с БК), получавших инфликсимаб или адалимумаб, хотя бы один эпизод повышения АЛТ ≥ 80 Ед/л отмечался у 10%, в большинстве случаев он носил транзиторный характер. Лекарственно-индуцированное поражение печени было установлено у 2% пациентов. Во всех случаях наблюдался гепатоцеллюлярный тип поражения; у 70% пациентов с ЛПП выявлялись аутоантитела к печеночным антигенам, что указывает на аутоиммунноподобный механизм поражения печени на фоне терапии ингибиторами TNF- α [75]. По данным отдельных одноцентровых исследований, ЛПП на фоне терапии тиопуринами регистрировалось также у 2% детей с ВЗК [76].

Наличие стеатоза печени у пациента с ВЗК является фактором, увеличивающим риск развития гепатотоксичности при применении иммуносупрессивной терапии [77, 78]. По данным Манка Р. и соавт. (2021), у пациентов с БК, получающих терапию ингибиторами TNF- α , напротив, отмечалось снижение выраженности стеатоза печени по данным неинвазивных методов оценки, снижение уровня триглицеридов в крови, а также улучшение состава кишечной микробиоты, оцененное с помощью тандемной масс-спектрометрии [19].

1.4 Стеатоз печени и жировая болезнь печени у детей с ВЗК

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени является одной из наиболее распространенных форм поражения печени у пациентов с ВЗК [88, 92, 106].

Термин «метаболически ассоциированная болезнь печени» был предложен на смену старому понятию «неалкогольная жировая болезнь печени» в 2020 году международной группой экспертов, и является относительно новым для педиатрической практики. Новая терминология учитывает многофакторную природу заболевания и рассматривает МАЖБП как печеночное проявление системной метаболической дисрегуляции [12, 80]. Были сформулированы новые диагностические критерии МАЖБП, позволяющие определить группы риска и выявить данное состояние на ранних стадиях [7, 148].

Современные представления о патогенезе МАЖБП основаны на концепции «множественных параллельных ударов», согласно которой формирование стеатоза обусловлено комплексным взаимодействием генетических и эпигенетических факторов в совокупности с изменением кишечной микробиоты и активацией каскада провоспалительных цитокинов, синтезом свободных жирных кислот и их липотоксичностью, нарушениями в оси «кишечник-печень» [29].

Согласно данным крупного проспективного исследования Chen J. и соавт. (2023), включившего наблюдения 150 тысяч пациентов с установленным МАЖБП на протяжении 12 лет, установлено, что наличие МАЖБП ассоциировалось с

повышенным риском БК (HR 1,35; 95% ДИ 1,15-1,59) [83]. При этом в большинстве случаев (до 86%) биохимические маркеры поражения печени оставались в пределах референсных значений, что указывает на преимущественно субклиническое течение стеатоза печени, предшествующее манифестации ВЗК. Полученные данные подтверждают клиническую значимость нарушений оси «кишечник-печень-микробиота» у пациентов с жировой болезнью печени.

Наличие МАЖБП может оказывать неблагоприятное влияние на течение ВЗК, увеличивая частоту госпитализаций и повышая риск смертности [135]. По данным Нуун Н.К. и соавт. (2024), стеатоз печени также может являться фактором риска рецидивирующего течения ЯК и БК независимо от возраста и состояния нутритивного статуса и метаболических факторов. При этом наличие фиброза печени не оказывало значимого влияния на течение ВЗК [55].

Жировая болезнь печени у пациентов с ВЗК может сочетаться с другой гепатобилиарной патологией, в том числе, аутоиммунной, осложняя её течение [80, 127].

По данным Kablawi D. и соавт. (2023), МАЖБП ассоциируется с повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии независимо от метаболических факторов, в том числе, у молодых пациентов с ВЗК [93]. В качестве инструмента оценки кардиоваскулярного риска использовалась шкала ASCVD, включающая информацию о возрасте, поле, расе, наличии артериальной гипертензии и диабета, показатели липидного профиля, а также курения. Для диагностики МАЖБП использовалась транзиентная эластография, а также дополнительные маркеры – FIB-4 и HSI (индекс стеатоза печени). Полученные результаты имеют важное значение для педиатрической практики, поскольку позволяют рассматривать МАЖБП как системную метаболическую патологию, формирующуюся уже в детстве и способную оказывать неблагоприятное влияние на течение основного заболевания и соматическое здоровье пациентов с ВЗК в отдалённой перспективе.

Зачастую жировая болезнь печени остается недиагностированной в связи с длительным бессимптомным течением и выявляется только на стадии тяжелого

фиброза печени. В связи с этим её ранняя и своевременная диагностика является крайне актуальной задачей [135].

Распространенность МАЖБП у взрослых пациентов с ВЗК широко варьирует в зависимости от метода диагностики и может составлять от 20 до 40% [92, 127]. Проблема жировой болезни печени у детей с ВЗК является относительно новой областью исследований, данные о её распространенности ограничены.

Заболеваемость МАЖБП у молодого населения в общей популяции составляет в среднем около 25-30% (Кауа Е., 2022) и прогрессивно возрастает, что тесно связано с увеличением распространенности ожирения, частота варьирует в зависимости от используемого метода диагностики и исследуемой популяции [8, 52, 67]. У детей с ВЗК распространенность избыточной массы тела и ожирения отражает общую тенденцию к увеличению и может составлять от 8 до 23% [59]. При ЯК эта частота может достигать 30%, в то время как для БК в большей степени характерна белково-энергетическая недостаточность [5, 97]. В связи с этим оценка нутритивного статуса у детей с ВЗК приобретает особое значение, поскольку его нарушения – как избыток массы тела, так и недостаточность питания, играют одну из ключевых ролей в формировании и прогрессировании жировой болезни печени.

У пациентов с ВЗК отмечается более высокая встречаемость жировой болезни печени, чем в основной популяции, в связи с наличием дополнительных факторов риска [106]. Согласно современным исследованиям, имеются данные о том, что жировая болезнь печени может развиваться вне зависимости от метаболических факторов риска и наличия ожирения. Помимо «классических» факторов, таких как избыток массы тела, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, у пациентов с ВЗК имеются дополнительные факторы риска развития жировой болезни печени [60]. К ним относятся длительная терапия глюкокортикоидами, оперативное вмешательство на кишечнике в анамнезе, обширная площадь поражения, тяжесть и длительность течения ВЗК – более одного обострения в течение 1 года, парентеральное питание в анамнезе [53, 91]. Терапия препаратами ингибиторов TNF- α , а также сочетание ВЗК с ПСХ, напротив, снижали частоту стеатоза печени [25, 64].

В клинических рекомендациях 2017 года, посвященных проблеме гепатобилиарной патологии при ВЗК у детей, Североамериканское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (NASPGHAN) сообщало о предполагаемой распространенности МАЖБП около 8%, в то время как распространенность ожирения в общей детской популяции составляла около 10%. Авторами были выделены такие факторы риска, как повышение индекса массы тела (ИМТ) более 30 и сопутствующий метаболический синдром. В качестве скрининга предлагалось проводить мониторинг уровня аминотрансфераз, ГГТ и триглицеридов у пациентов с избыточной массой тела [54].

За прошедшие девять лет ситуация заметно изменилась в связи с появлением новых данных о патогенезе и факторах риска жировой болезни печени, а также критериев и методов диагностики. На сегодняшний день не существует обновленных рекомендаций по данной проблеме у детей с ВЗК, и вопрос об истинной распространённости жировой болезни печени в данной группе пациентов остаётся открытым. В одноцентровом исследовании, включившем 83 ребенка с ВЗК (Cohen M., 2021), частота МАЖБП составила 6%. Критерием постановки диагноза являлось повышение содержания жировой массы МРТ-PDFF более 5%. Авторы подчеркивают, что в изучаемой выборке пациенты с установленным диагнозом МАЖБП не имели метаболических факторов риска [45].

В многоцентровом исследовании Rodriguez-Duque J. и соавт. (2023), включившем 831 пациента с ВЗК, было установлено, что распространённость МАЖБП при ВЗК составила 42%, что значительно выше, чем в контрольной группе (33%, $p < 0,001$). Примечательно, что у пациентов с ВЗК МАЖБП развивалась независимо от классических метаболических факторов риска: у них отмечались меньшие значения индекса массы тела и меньшая частота гипергликемии, чем в контрольной группе, но при этом фиброз печени встречался чаще (9,5% против 2,3%) и был более выраженным. Стеатоз печени был подтвержден с помощью биопсии у всех пациентов. На основе полученных данных авторы делают вывод о том, что механизмы развития жировой болезни печени при ВЗК связаны с процессом хронического системного воспаления и нарушениями оси «кишечник-

печень», а также воздействием лекарственных препаратов. В связи с этим рекомендуется проводить скрининг стеатоза печени у всех пациентов с ВЗК, независимо от состояния нутритивного статуса и наличия метаболических нарушений [60].

Таким образом, в последнее время появляется больше данных о том, что жировая болезнь печени может также развиваться у лиц, не имеющих избыточной массы и инсулинорезистентности. В настоящее время описан отдельный фенотип МАЖБП, который отмечается у пациентов с нормальной массой тела либо с недостаточностью питания («lean MAFLD») [33, 62, 138]. По данным метаанализа Tang A. и соавт. (2023), в общей популяции его распространённость колеблется от 9 до 14% в зависимости от региона (чаще в азиатских странах). Доля «lean МАЖБП» составляла около 26% от всех случаев жировой болезни печени [33].

Согласно данным Sartini A. и соавт. (2018), у пациентов с ВЗК формируются различные фенотипы жировой болезни печени, которые отличаются от классической МАЖБП по факторам риска и особенностям клинического течения. Авторы выделяют по меньшей мере два фенотипа: метаболический и воспалительный (ВЗК-ассоциированный), связанный с тяжёлым и рецидивирующим течением ВЗК, хирургическими вмешательствами и стеатозом при отсутствии метаболического синдрома [89].

Согласно результатам исследования Chen F. и соавт. (2020), из 582 пациентов с подтвержденной по данным биопсии МАЖБП, 111 (19%) человек имели дефицит массы тела (ИМТ <25 кг/м²). Авторы подчеркивают, что «lean-МАЖБП» характеризуется отличными от «классической» МАЖБП патогенетическими особенностями, обусловленными генетическими факторами (ассоциация с мутациями в генах PNPLA3 и TM6SF2), изменениями состава кишечной микробиоты (снижение доли Bacteroidetes и увеличение Firmicutes, Proteobacteria и Lactobacillus), а также повышением объема висцерального жира и нарушением митохондриального β-окисления жирных кислот [69].

У «худых» пациентов с МАЖБП могут отмечаться некоторые метаболические нарушения, присущие пациентам с ожирением: нарушение

толерантности к глюкозе, снижение уровня адипонектина, нарушения липидного обмена (преимущественно, повышение уровня триглицеридов) [147].

В ходе проспективного исследования Rotaru A. и соавт. (2025), включившего 387 пациентов с нормальной и сниженной массой тела (ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м²), МАЖБП была диагностирована у 34% обследованных. У пациентов данной группы отмечалось увеличение количества висцерального жира (рассчитанного по индексу SUN-BAE), а также наличие признаков дислипидемии и повышения уровня глюкозы в крови. Частота МАЖБП среди лиц с нормальной массой тела и ВЗК составила 46,3%, тогда как среди лиц без ВЗК – 30,9%. Оценка стеатоза печени проводилась с использованием транзientной эластографии и контролируемого параметра затухания (CAP). Повышение активности трансаминаз не коррелировало с выраженностью стеатоза, у большинства пациентов с МАЖБП уровни АЛТ и АСТ оставались в пределах референсных значений [68].

В последнее время появляются новые данные о том, что у пациентов с ВЗК одним из дополнительных факторов риска развития жировой болезни печени является саркопения, представляющая собой прогрессирующее снижение объема и функциональной активности скелетных мышц [22, 70, 121, 128]. В педиатрии данный термин стал использоваться относительно недавно и является предметом активного изучения. Первые научные статьи по проблеме появились в 2018 году (Lurz E. и соавт., Mager D.R. и соавт.) и были посвящены изучению влияния снижения объема мышечной массы на выживаемость детей после перенесенной трансплантации печени [103, 119].

Снижение объема мышечной массы у детей с ВЗК обусловлено совокупностью нескольких факторов. Во-первых, хроническое воспаление сопровождается гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (TNF- α , интерлейкин-1 β , интерлейкин-6), которые активируют катаболический процесс в скелетных мышцах и снижают активность инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), что препятствует синтезу мышечных белков. Кроме того, у пациентов с ВЗК – как с язвенным колитом, так и с болезнью Крона, нередко наблюдаются нарушения нутритивного статуса в виде белково-энергетической недостаточности

вследствие снижения объема потребляемой пищи на фоне болевого абдоминального синдрома, дефицита макро- и микроэлементов, а также синдрома мальбсорбции. Важную роль играет длительная (более 3-х месяцев) терапия глюкокортикоидами, которые оказывают прямой катаболический эффект за счёт подавления синтеза белка и стимуляции его распада в мышечной ткани. Дополнительным фактором является ограничение физической активности в связи с болевым синдромом, рецидивами заболевания и необходимостью госпитализации [101].

Помимо повышения риска развития жировой болезни печени, наличие саркопении также может оказывать негативное влияние на течение ВЗК, снижая эффективность проводимой терапии, повышая частоту госпитализаций и послеоперационных осложнений [104, 108, 128, 136]. Результаты ретроспективного когортного исследования Atlan L. и соавт. (2021) показали, что саркопения ассоциирована с девятикратным увеличением риска рецидива ВЗК, а также с большим риском утраты ответа на базисную терапию и необходимостью её эскалации [122].

В проспективном когортном исследовании Kang М.К. и соавт. (2020), включавшем 433 взрослых пациента с ВЗК, были проведён анализ взаимосвязи между саркопенией и МАЖБП [121]. Диагноз МАЖБП устанавливали на основании снижения плотности паренхимы печени по данным рентгеновской компьютерной томографии, наличие саркопении - с помощью оценки площади больших поясничных мышц на уровне L3 по данным РКТ. Распространённость МАЖБП составила около 11%, саркопения была выявлена у 34,9% пациентов и значительно чаще встречалась при наличии МАЖБП (51% против 33%, $p < 0,05$). По результатам многофакторного анализа были выявлены независимые факторы риска МАЖБП у пациентов с ВЗК: метаболический синдром, гиперурикемия, резекция тонкой кишки и саркопения. После поэтапной корректировки в ходе анализа по возрасту, полу, наличию компонентов метаболического синдрома, активности воспалительного процесса, данным хирургических вмешательств и терапии,

саркопения сохраняла статистически значимую ассоциацию с риском развития МАЖБП (OR = 2,26; 95% ДИ 1,15-4,42, $p < 0,05$) [121].

Согласно современным представлениям, МАЖБП и саркопению может объединять ряд общих патогенетических механизмов, включающих хроническое системное воспаление, изменения состава микробиоты, нарушения нутритивного статуса на фоне сниженной физической активности [144]. Комплекс метаболических нарушений при ВЗК может одновременно способствовать как потере мышечной массы, так и накоплению жировой [22].

У пациентов с БК описан феномен так называемого «ползучего жира» («creeping fat»), представляющий собой избыточное накопление мезентериального жира вокруг воспалённых сегментов кишечника. Мезентериальные адипоциты способны продуцировать провоспалительные цитокины и свободные жирные кислоты, которые участвуют в формировании системных метаболических нарушений и способствуют развитию МАЖБП. Следует отметить, что увеличение количества мезентериального жира не всегда коррелирует с индексом массы тела и может наблюдаться даже у пациентов с нормальными показателями или при недостаточности питания [61].

По данным систематического обзора Fatani H. и соавт. (2023), включившего 40 исследований по саркопении у взрослых пациентов с ВЗК, снижение мышечной массы (миопения) выявлялось у 42% обследованных; пресаркопения – у 34%, саркопения – у 17%. Для оценки состояния скелетной мускулатуры применялись различные методы, однако в большинстве исследований использовалась РКТ с измерением площади поперечного сечения скелетных мышц на уровне L3 и расчётом индекса SMI (Skeletal muscle index). Миопению определяли при снижении SMI и сохранённой мышечной силе; пресаркопению – при снижении SMI и умеренном снижении силы сжатия кисти; саркопению – при сочетании низкого SMI с выраженным снижением мышечной силы [128].

Согласно результатам систематического обзора Aljilani B. и соавт. (2023), включившего 14 исследований и 580 детей с ВЗК (76% - с БК) в возрасте от 5 до 18 лет, саркопения встречалась примерно в 4-6 раз чаще, чем в общей популяции.

Оценка саркопении проводилась на основании двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, данных РКТ и МРТ (измерение площади поясничных мышц), биоимпедансного анализа компонентного состава тела. Снижение тощей и скелетно-мышечной массы чаще отмечалось в активную фазу ВЗК, в период ремиссии показатели также оставались низкими относительно возрастных норм. При БК данные изменения регистрировались чаще и коррелировали с уровнем воспалительной активности; негативный эффект оказывала терапия глюкокортикостероидами. В ряде исследований было показано, что назначение нутритивной поддержки, а также полного энтерального питания с целью индукции ремиссии у пациентов с БК способствовало улучшению показателей тощей и скелетно-мышечной массы [129].

Распространённость саркопении у детей с ВЗК существенно варьирует в зависимости от применяемых методов диагностики, что во многом обусловлено отсутствием унифицированных подходов к её оценке в педиатрической практике. По данным современной литературы, для количественной оценки мышечной массы могут применяться различные инструментальные методы: анализ компонентного состава тела с помощью биоимпедансометрии, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, а также оценка площади и плотности скелетных мышц по данным РКТ и МРТ брюшной полости на уровне L3-L3 или L4-L5.

В 2020 году канадскими исследователями (Lurz E. и соавт., 2020) было проведено крупное популяционное исследование, в результате которого впервые были определены нормативные значения суммарной площади больших поясничных мышц (*m.psoas major*), измеренной по данным РКТ брюшной полости у здоровых детей. На основе полученных данных создан онлайн-калькулятор для расчёта нормы индекса tPMA относительно возраста и пола [100].

Следует отметить, что разработанные по данным РКТ нормативы tPMA могут применяться и при оценке изображений, полученных с помощью МРТ, поскольку оба метода обеспечивают сопоставимые результаты измерений при идентичной анатомической локализации среза [140].

Показатель площади больших поясничных мышц в настоящее время широко используется в зарубежных исследованиях, посвящённых оценке саркопении у детей на основе данных лучевых методов диагностики [65, 81, 118, 120, 123]. В исследовании Orkin S. и соавт. (2022), проведённом у детей с МАЖБП, tRMA демонстрировал высокую сопоставимость с результатами биоимпедансометрии, в частности с показателями скелетной мышечной, тощей и безжировой массы тела [24]. Высокая степень корреляции между результатами биоимпедансометрии и визуализирующих методов была также подтверждена у детей с БК в исследованиях Ashton J. и соавт. (2021) и Blages P. и соавт. (2023) [81, 117].

Согласно данным одноцентровых исследований, основанных на использовании лучевых методов диагностики (в частности, МРТ) (Blages P., 2023, Daichendt L., 2025, Calia M., 2025), у детей с БК частота саркопении составляла от 15,8% до 46% [65, 81, 118].

В исследовании Dahlwi G. и соавт. (2024) было показано, что у детей с ВЗК и ПСХ снижение мышечной массы по данным МРТ наблюдалось в 4 раза чаще, чем при ВЗК без поражения печени (39% против 18%) [120]. По данным Atevor A. и соавт. (2022), саркопения выявлялась у 48% детей с аутоиммунными заболеваниями печени (аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный холангит). У пациентов с саркопенией объём висцерального жира, измеренный по данным МРТ, был достоверно выше, чем у детей без саркопении. При многофакторном анализе увеличение площади висцерального жира оставалось независимым предиктором саркопении (OR=3,0; 95% ДИ 1,1-8,3) [123].

Согласно результатам исследования Yodoshi T. и соавт. (2021), у детей с МАЖБП, подтвержденной данными гистологического исследования, снижение объема скелетно-мышечной массы по данным анализа компонентного состава тела являлось предиктором тяжести стеатоза (OR 0,76; 95% ДИ 0,62-0,93) [84].

Таким образом, для выявления факторов риска формирования жировой болезни печени у детей с ВЗК в клинической практике целесообразно использовать любой из доступных методов оценки нутритивного статуса. Компонентный анализ

состава тела является более доступным методом и может применяться для скрининга и мониторинга нутритивного статуса; измерение tPMA по данным РКТ или МРТ остаётся наиболее точным и воспроизводимым методом выявления саркопении [149]. У пациентов с ВЗК и выявленным снижением мышечной массы необходимо осуществлять регулярный мониторинг не только показателей нутритивного статуса, но и состояния печени.

При наличии сопутствующей гепатобилиарной патологии у детей с ВЗК требуется более углубленная оценка нутритивного статуса, что позволит своевременно выявлять и корректировать выявленные нарушения путём коррекции терапии, назначения нутритивной поддержки и модификации образа жизни.

Учитывая имеющиеся особенности нутритивного статуса у пациентов с ВЗК (саркопения, нарушения соотношения между объемами скелетной мышечной и жировой массы) и возможностью формирования жировой болезни печени вне зависимости от метаболических факторов риска, которая чаще приобретает бессимптомный характер течения, в настоящее время вопрос диагностики жировой болезни печени в данной когорте представляется актуальным.

Сформулированные ранее рекомендации по диагностике неалкогольной жировой болезни печени (NASPGHAN, 2017) в качестве скрининга предлагали определение уровня АЛТ у детей с избыточной массой тела или ожирением и наличием факторов метаболического риска; в качестве порогового уровня принималось значение АЛТ ≥ 80 Е/л [86]. Однако, по данным Draijer L. и соавт. (2019), у пациентов с гистологически подтверждённым стеатозом уровень АЛТ может длительное время оставаться в пределах нормы, в связи с чем он не может использоваться в качестве единственного инструмента для первичной диагностики [40].

В 2024 году был опубликован обновленный международный междисциплинарный консенсус по МАЖБП у детей, созданный экспертами из 35 стран [18]. В нём не была затронута категория пациентов с нормальными показателями нутритивного статуса. Среди факторов риска МАЖБП среди общей

популяции выделяли: раннее прекращение грудного вскармливания (менее 6 месяцев), материнское ожирение и гестационный диабет, генетические факторы (ассоциация с мутациями в генах PNPLA3 и TM6SF2), избыточное потребление фруктозы и метаболические факторы – инсулинорезистентность, висцеральное ожирение и нарушения состава кишечной микробиоты.

В 2025 году был создан проект отечественных клинических рекомендаций по оказанию помощи детям с МАЖБП. Согласно источнику, диагноз МАЖБП может быть выставлен на основании наличия стеатоза печени, выявленного по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) либо другого визуализирующего метода исследования, у пациентов с избытком массы тела или ожирением при наличии двух и более факторов метаболического риска. Среди них – увеличение окружности живота более 90-го перцентиля, наличие сахарного диабета 2 типа или повышение уровня глюкозы натощак $>6,1$ ммоль/л; артериальная гипертензия и признаки дислипидемии (триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л и липопротеины высокой плотности (ЛПВП) $<1,03$ ммоль/л) [10].

Данные критерии постановки диагноза МАЖБП не могут быть применены в полной мере у пациентов с ВЗК с нормальным нутритивным статусом и с белково-энергетической недостаточностью, поскольку, согласно современным данным, риск развития жировой болезни печени часто не зависит от наличия «классических» метаболических факторов риска.

Согласно предложенному алгоритму Flisiak-Jackiewicz M. и соавт. (2021), для диагностики МАЖБП помимо наличия признаков стеатоза по данным визуализирующих методов и неинвазивных маркеров, у детей, не имеющих избыточной массы тела, должны обнаруживаться минимум два фактора метаболического риска из следующих: уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л, ЛПВП $<1,03$ ммоль/л, артериальная гипертензия (САД ≥ 130 или ДАД ≥ 85 мм рт.ст.), индекс инсулинорезистентности НОМА-IR $\geq 2,5$, уровень высокочувствительного С-реактивного белка > 2 мг/л [50].

Таким образом, необходимо проведение дальнейших исследований для выявления факторов риска развития МАЖБП, обусловленных особенностями ВЗК

у детей. Помимо перечисленных факторов метаболического риска, в данный перечень может войти саркопения, которая выявляется у пациентов как с нормальными показателями нутритивного статуса и белково-энергетической недостаточностью, так и при ожирении.

1.5 Современные методы неинвазивной диагностики состояния гепатобилиарной системы у детей с ВЗК

На сегодня «золотым стандартом» диагностики гепатобилиарной патологии является пункционная биопсия печени. Данный метод является незаменимым при проведении дифференциальной диагностики аутоиммунных форм поражения гепатобилиарной системы [37].

Проведение биопсии сопряжено с риском осложнений и, как правило, показано при наличии выраженных клиничко-лабораторных признаков поражения печени. Однако, как было отмечено выше, рутинные лабораторные маркеры поражения печени не всегда отражают имеющиеся структурные изменения печени. Это приводит к поздней верификации диагноза, особенно при длительном бессимптомном течении некоторых форм патологии гепатобилиарной системы. В связи с этим в последние годы ведётся активный поиск неинвазивных инструментальных и лабораторных методов, которые позволили бы выявить наличие структурных изменений печени на ранней стадии.

В дополнение к показателям рутинного обследования для косвенной оценки фиброза печени могут использоваться расчетные индексы. Наиболее часто применяемые в клинической практике включают: индекс отношения АСТ к количеству тромбоцитов - APRI (AST to Platelet Ratio Index); FIB-4 (учитывает возраст, уровни АЛТ и АСТ, количество тромбоцитов); педиатрическая шкала фиброза (PMFS – Pediatric NAFLD Fibrosis Score), включающая возраст, ИМТ, уровень гликемии натощак, наличие сахарного диабета, уровни АЛТ, АСТ, альбумина и тромбоцитов [132].

В результате когортного поперечного исследования, включавшего 1158 подростков (Song K. и соавт., 2025), индексы стеатоза печени HSI (Hepatic Steatosis Index) и FLI (Fatty Liver Index) демонстрировали диагностическую эффективность в выявлении МАЖБП, подтверждённого данными транзиентной эластографии, в том числе у пациентов с нормальными значениями АЛТ [99]. Сопоставимые результаты были получены Bergmann K. и соавт. (2023) у детей 9-11 лет, а также в работе Carola T.L. и соавт. (2023), выполненной у взрослых пациентов с ВЗК [39, 58].

У детей с аутоиммунными формами поражения печени (АИГ, ПСХ, АСХ) индекс FIB-4 коррелировал со степенью стеатоза по данным МРТ и результатами гистологического исследования [21]. Однако, согласно данным систематического обзора Kjaergaard M. и соавт. (2023), FIB-4 не может быть применен в качестве единственного инструмента скрининга: при его использовании было выявлено около 30% ложноположительных и до 7% ложноотрицательных результатов [145]. Наибольшей диагностической ценностью обладал индекс ELF (enhanced liver fibrosis), который целесообразно использовать в сочетании с другими биомаркерами или инструментальными методами.

В исследовании Gawgieh S. и соавт. (2021) индекс ELF, рассчитываемый на основе показателей тканевого ингибитора металлопротеиназ-1, гиалуроновой кислоты и N-терминального пропептида проколлагена III, коррелировал с гистологической стадией фиброза [116].

Следует отметить, что большинство существующих шкал неинвазивной оценки разработаны для пациентов с метаболическими факторами риска (что ограничивает их применение у пациентов с ВЗК) и, как правило, более информативны в отношении фиброза, чем стеатоза печени.

В последние годы активно изучаются новые биомаркеры, ассоциированные с повреждением печени и формированием фиброза, такие как цитокератин-18 (СК-18), гиалуроновая кислота, проколлаген I и III типов, коллагены I-IV, металлопротеиназы (MMP-2, MMP-9), ингибитор протеиназ TIMP-1, интерлейкины, адипонектины [4, 36, 66, 85, 90]. Наряду с ними, представляют

интерес и классические ферментативные показатели – холинэстераза (бутирилхолинэстераза) и 5'-нуклеотидаза (CD73).

Сывороточная холинэстераза (ХЭ) – фермент, синтезирующийся преимущественно в гепатоцитах. Ранее ХЭ использовалась в качестве маркера для дифференциальной диагностики заболеваний печени от других состояний, сопровождающихся изолированным повышением печеночных ферментов [97]. Уровень ХЭ в сыворотке крови может снижаться при нарушении белково-синтетической функции печени, недостаточности питания, а также при системном воспалительном процессе [20, 27].

Было установлено, что повышение уровня ХЭ ассоциировано с нарушениями гликемического профиля и избыточной массой тела. По данным крупного поперечного исследования Katoh S. и соавт. (2014), активность ХЭ независимо коррелировала с наличием стеатоза печени, индексом массы тела, уровнем триглицеридов и гликированного гемоглобина [49].

В экспериментальных моделях метаболического синдрома показано, что повышение активности ХЭ сопровождается увеличением жировой инфильтрации печени и развитием инсулинорезистентности (Chen V.P. и соавт., 2016) [28]. Полученные на животной модели данные были подтверждены в когорте взрослых пациентов со стеатозом печени и метаболическими нарушениями (Hení M. и соавт., 2025) [44].

Недавние исследования (Furtado-Alle L. и соавт., 2023) показали, что ХЭ участвует в регуляции липидного обмена и метаболизма холестерина (ХС); патогенетические механизмы её действия остаются недостаточно изученными [26].

Эктонуклеазы – CD39 (эктонуклеозид трифосфат дифосфогидролаза-1) и CD73 (экто-5'-нуклеотидаза) являются поверхностными ферментами, расщепляющими АТФ до аденозина. При повреждении гепатоцитов активируется путь CD39-CD73, который при хронической активации участвует в патогенезе гепатита, стеатогепатита, фиброза и гепатоцеллюлярной карциномы. При МАЖБП CD73 участвует в регуляции воспаления, образующийся аденозин оказывает цитопротективное действие. Снижение экспрессии CD73 в экспериментальной

модели приводило к усилению воспаления и переходу стеатоза в стеатогепатит. Таким образом, CD39 и CD73 рассматриваются как потенциальные биомаркеры поражения печени [139].

Экто-5'-нуклеотидаза, CD73 (5'НТ) локализуется преимущественно в канальцевых и синусоидальных мембранах гепатоцитов. Данный фермент катализирует образование аденозина из аденозинмонофосфата и таким образом участвует в регуляции липидного обмена, воспалительных и аутоиммунных процессов в печени. Согласно данным исследований, повышение 5'НТ может наблюдаться при внутри- и внепечёночном холестазах, а также при стеатозе печени [30].

Необходимо отметить, что диагностическая ценность потенциальных биомаркеров ограничена. В связи с этим важную роль в оценке степени поражения печени, особенно на ранних этапах, занимают инструментальные неинвазивные методы количественной оценки состояния печени.

По данным крупных метаанализов (Yu Q. и соавт., 2022; Selvaraj E.A. и соавт., 2021), наиболее оптимальным методом диагностики стеатоза по сочетанию точности, воспроизводимости и доступности является транзиентная эластография [38, 102]. В связи с этим данный метод был рекомендован Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL, 2024) в качестве второго этапа диагностики у пациентов с подозрением на МАЖБП [42].

Метод MRI-PDFF (МРТ с определением протонной доли жира в печени) обладает наиболее высокой чувствительностью и специфичностью, однако его применение ограничено высокой стоимостью и ограниченной доступностью [38, 102].

Данные компьютерной томографии не используются в рутинной практике для диагностики стеатоза печени у детей. Однако, учитывая частое назначение исследования по другим показаниям у детей с ВЗК, полученные результаты могут быть использованы как для оценки плотности паренхимы печени, так и оценки мышечной массы с помощью показателя tPMA.

В когортном исследовании Kim H. и соавт. (2023) показано, что значения плотности печени по данным РКТ в единицах Хаунсфилда (HU) и индекс L-S (разница между плотностью печени и селезёнки) могут быть использованы для диагностики стеатоза печени. Площадь под ROC-кривой (AUC) для диагностики стеатоза лёгкой степени при плотности печени <47 HU составила 0,802; при индексе L-S <3 HU – 0,813 ($p < 0,001$). Полученные результаты достоверно коррелировали с индексами HSI и FLI, а также со степенью стеатоза, подтверждённого гистологически у пациентов с МАЖБП [35].

Guo Z. и соавт. (2020) также показали, что показатели стеатоза печени, полученные по результатам РКТ, были сопоставимы с данными МРТ-PDFF. Чувствительность и специфичность метода для выявления лёгкого стеатоза ($\geq 5\%$) составила 75,9% и 85%; для умеренного стеатоза ($\geq 14\%$) – 84,8% и 98,4% соответственно [72].

В качестве оптимального критерия для диагностики стеатоза по данным РКТ у детей было установлено пороговое значение плотности печени <48 HU (Okura H. и соавт., 2021) [143].

МР-холангиография является неинвазивным методом диагностики ПСХ и АСХ, обладающим высоким уровнем чувствительности и специфичности [107, 110, 130]. В настоящее время разрабатываются новые технологии визуализации билиарного дерева на основе трёхмерной МРТ-реконструкции, позволяющие с высокой точностью оценить размеры и морфологию желчных протоков [13, 113].

Магнитно-резонансная томография с определением протонной плотности жира (МРТ-PDFF) в настоящее время считается наиболее точным неинвазивным методом количественной оценки стеатоза печени [31, 73, 82, 96, 133]. Метод основан на принципе химического сдвига, позволяющем разделить сигналы от протонов воды и жира в ткани печени. С помощью последовательностей, регистрируемых в разные моменты времени – в фазу (in-phase) и противофазу (out-phase), определяется соотношение сигналов от жира и воды [113]. Показатель PDFF (Proton Density Fat Fraction) отражает процентное содержание жирового

компонента в паренхиме печени, которое достоверно коррелирует с результатами гистологического исследования [96].

В связи с ограниченной доступностью МРТ-PDFF, количественная оценка стеатоза печени может выполняться альтернативным способом – с помощью модифицированного метода Диксона с использованием T1-взвешенных последовательностей в фазу (in-phase) и противофазу (out-phase). Проводится измерение интенсивности сигнала печени и селезёнки в обеих фазах, затем рассчитывается процент потери интенсивности сигнала - Percentage Signal Intensity Loss (PSIL) по формуле [113, 131]. Данный показатель коррелирует с фактической долей жировой инфильтрации печени, однако не является её прямым количественным эквивалентом. В связи с этим для оценки степени стеатоза у детей может применяться шкала градации, валидированная по результатам гистологического исследования (Pacífico L. и соавт., 2011): PSIL до 20% - стеатоз лёгкой степени, 20-30% - умеренной степени, более 30% - тяжелой степени [131].

Таким образом, по данным современной литературы, заболевания гепатобилиарной системы являются одной из наиболее распространённых групп внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника у детей. Они характеризуются сложным и многофакторным патогенезом, что определяет многообразие их клинических форм и проявлений.

Жировая болезнь печени является одной из наиболее частых форм гепатобилиарной патологии при ВЗК у детей. Для данной категории пациентов развитие жировой болезни печени может происходить независимо от классических метаболических факторов риска, нередко на фоне нормального нутритивного статуса или недостаточности питания. Факторы риска и механизмы формирования жировой болезни печени при ВЗК у детей требуют дальнейшего изучения.

Гепатобилиарная патология при ВЗК часто характеризуется длительным бессимптомным течением, в связи с чем дифференциальная диагностика её различных форм затруднена. В связи с этим продолжается поиск надёжных

неинвазивных маркеров, позволяющих выявлять структурные изменения печени на ранней стадии заболевания.

Диагностика гепатобилиарной патологии у детей с ВЗК требует комплексного, междисциплинарного подхода с использованием современных лабораторных и инструментальных методов диагностики. Совершенствование диагностических критериев, формирование групп риска на основе комплексной оценки состояния гепатобилиарной системы и нутритивного статуса позволят разработать алгоритмы скрининга и мониторинга, а также оптимизировать тактику ведения пациентов.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе кафедры госпитальной педиатрии Федерального бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующая кафедрой – д.м.н., профессор Садыкова Д.И.). Набор материала проводился на клинической базе ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан». Проведение исследования согласовано с Локальным этическим комитетом (председатель ЛЭК – д.м.н., профессор Гурылева М.Э.), протокол заседания № 10 от 22 декабря 2020 года.

2.1 Дизайн исследования

Исследование включало три этапа: ретроспективное когортное исследование (n=128), поперечное аналитическое исследование (n=128) и проспективное наблюдательное исследование (n=91).

В ходе ретроспективного исследования был проведен анализ анамнестических и клинико-лабораторных данных всех пациентов с установленным диагнозом «язвенный колит» и «болезнь Крона», госпитализированных в диагностическое отделение ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ» с января 2019 по январь 2021 гг. Диагноз выставлялся в соответствии с действующими федеральными клиническими рекомендациями по оказанию помощи детям с язвенным колитом и болезнью Крона на основании комплексного обследования: клинико-анамнестических данных, результатов лабораторных тестов и данных эндоскопического исследования.

В поперечное исследование вошли пациенты, госпитализированные как первично, так и повторно, в период с января 2021 по декабрь 2022 гг. В этой группе

пациентов были проведены дополнительные методы обследования с целью углубленной диагностики гепатобилиарной патологии.

Перспективное наблюдательное исследование включало в себя анализ клинических данных и результатов лабораторно-инструментальных исследований пациентов, находившихся на стационарном лечении с декабря 2022 по июнь 2025 гг. В эту группу также вошли пациенты, достигшие возраста 18 лет и перешедшие под наблюдение ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ» (n=7). В данном разделе исследования был проведен анализ динамики заболевания и состояния гепатобилиарной системы по данным лабораторного и инструментального обследования. Развернутая характеристика дизайнов исследования представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1– Характеристика протоколов исследования

Дизайн исследования	Источник данных	Исследуемые показатели, критерии включения и исключения
Ретроспективное исследование, n=128	Медицинские карты стационарного больного (ф.003/у), n=670	<ul style="list-style-type: none"> - паспортные данные пациента; - антропометрические данные с оценкой по программе WHO Anthro Plus); - анамнестические данные: жалобы, сопутствующая патология, длительность заболевания, частота рецидивов и количество госпитализаций; - диагноз, степень тяжести по установленной классификации, локализация поражения; - вид получаемой терапии, название, дозировка лекарственных препаратов, длительность приема; - результаты лабораторного и инструментального исследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови, анализ кала на уровень фекального кальпротектина, результаты эндоскопических исследований (ЭГДС, илеоколоноскопия, видеокапсульная эндоскопия), УЗИ брюшной полости, РКТ брюшной полости, МРТ брюшной полости. <p><i>Критерии включения:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - пациенты в возрасте до 18 лет с верифицированным диагнозом ВЗК (язвенный колит или болезнь Крона) согласно Федеральным клиническим рекомендациям по оказанию медицинской помощи детям с язвенным колитом и болезнью Крона; <p><i>Критерии невключения:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - пациенты с диагнозом «недифференцированный колит», не соответствующим критериям постановки диагноза ВЗК.

Продолжение таблицы 2.1

Дизайн исследования	Источник данных	Исследуемые показатели, критерии включения и исключения
Одномоментное поперечное исследование, n=128	Медицинские карты стационарного больного (ф.003/у), амбулаторные карты (ф.112/у), n=128	<ul style="list-style-type: none"> - паспортные данные пациента; - антропометрические данные (рост, масса тела, ИМТ с оценкой по программе WHO Anthro Plus); - анамнестические данные: жалобы, сопутствующая патология, длительность основного заболевания, частота рецидивов и количество госпитализаций; - данные клинического физикального осмотра; - диагноз, степень тяжести по установленной классификации, локализация поражения; - вид получаемой терапии, название, дозировка лекарственных препаратов, длительность приема; - результаты рутинного лабораторно-инструментального исследования в рамках госпитализации в отделение, включая: общий анализ крови, биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, общий и прямой билирубин, мочевины, креатинин, ферритин, общий холестерин, ЛПВП и липопротеины низкой плотности (ЛПНП), иммунограмма, коагулограмма, С-реактивный белок (СРБ), антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA), антитела к <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (ASCA), маркёры аутоиммунного поражения печени AMA-M2, Sp100, gp210, SLA/LP, LKM-1); анализ кала на фекальный кальпротектин; УЗИ органов брюшной полости, транзиентная эластография печени; - результаты дополнительных специализированных методов исследования: анализ концентрации холинэстеразы в венозной крови, анализ концентрации 5'-нуклеотидазы в венозной крови; - биоимпедансный анализ состава тела; - РКТ брюшной полости с определением плотности печени, селезёнки и площади больших поясничных мышц; - МРТ брюшной полости с МР-холангиографией с количественной оценкой стеатоза печени, площади больших поясничных мышц. <p><i>Критерии включения:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - пациенты в возрасте до 18 лет с верифицированным диагнозом ВЗК (язвенный колит или болезнь Крона) согласно Федеральным клиническим рекомендациям по оказанию медицинской помощи детям с язвенным колитом и болезнью Крона; <p><i>Критерии невключения в исследование:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - отказ от участия в исследовании. <p><i>Критерии невключения для проведения биоимпедансометрии:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - возраст менее 4-х лет

Продолжение таблицы 2.1

Дизайн исследования	Источник данных	Исследуемые показатели, критерии включения и исключения
Проспективное наблюдательное исследование, n=91	Медицинские карты стационарного больного (ф.003/у), n=91	<ul style="list-style-type: none"> - паспортные данные пациента; - антропометрические данные (рост, масса тела, ИМТ с оценкой по программе WHO Anthro Plus); - анамнестические данные: жалобы, сопутствующая патология, длительность основного заболевания, частота рецидивов заболевания; - данные клинического физикального осмотра; - диагноз, степень тяжести по установленной классификации, локализация поражения; - вид получаемой терапии, название, дозировка лекарственных препаратов, длительность приема; - результаты рутинного лабораторно-инструментального исследования в рамках госпитализации в отделение, включая: общий анализ крови, биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, общий и прямой билирубин, общий холестерин, иммунограмма, коагулограмма, С-реактивный белок, анализ кала на фекальный кальпротектин; УЗИ органов брюшной полости, <p><i>Критерии включения:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - пациенты с верифицированным диагнозом ВЗК, вошедшие в одномоментное поперечное исследование <p><i>Критерии не включения:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - неполная информация по результатам обследования

2.2 Общая характеристика пациентов

Объектом исследования являлись дети в возрасте от 2 до 18 лет с верифицированным диагнозом «Болезнь Крона» или «Язвенный колит», находившиеся на стационарном лечении в диагностическом отделении ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ».

Набор контрольной группы производился на базе консультативной поликлиники № 1 ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ».

Расчет выборки для исследования производился по следующей формуле:

$$n = \frac{(z1 - \alpha + z1 - \beta)^2 * ([p1 * q1] + [p2 * q2])}{(p1 - p2)^2} \quad (1)$$

$z_{1-\alpha}$ – критическое значение нормального распределения для уровня значимости α 0,05 (5%) = 1,96;

$z_{1-\beta}$ – критическое значение стандартного нормального распределения для мощности исследования 80% = 0,84;

p_1 и p_2 – доля распространенности гепатобилиарной патологии в генеральной совокупности и в изучаемой группе ВЗК соответственно;

q_1 и q_2 – дополнительные величины для расчета вариации внутри групп.

В связи с тем, что патология печени при ВЗК разнообразна и имеет разную распространенность в зависимости от её формы (до 1,5% для ПСХ и 2% АИГ и до 30% для МАЖБП), в качестве p_1 принято 20% (что соответствует распространенности наиболее частой форме патологии печени в общей детской популяции – жировой болезни печени), в качестве $p_2 = 30%$ (принимая во внимание теорию о более высокой распространенности гепатобилиарной патологии при ВЗК).

Таким образом, минимальный объем выборки составил 118 человек. С целью снижения риска случайных ошибок и повышения достоверности результатов количество пациентов было увеличено. Общее количество пациентов, включенных в исследование, составило 128 человек.

В проспективную часть исследования вошел 91 из 128 пациентов, включенных в поперечное исследование.

Критериями невключения являлись: недифференцированный колит, не соответствующий диагностическим критериям ВЗК согласно Федеральным клиническим рекомендациям и отсутствие информированного согласия на участие в исследовании.

Группы пациентов с БК и ЯК на момент включения в исследование были сопоставимы по возрасту и полу (таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Распределение пациентов по возрасту и полу

Показатель		Болезнь Крона n=43	Язвенный колит n=85	p
Возраст (полных лет), Me [IQR]		15,0 [11,5; 16,0]	14,0 [10,0; 16,0]	0,402
Пол, n (%)	Женский	20 (46,5%)	32 (40%)	0,481
	Мужской	23 (53,5%)	51 (60%)	

Контрольную группу для оценки концентрации сывороточной 5'-нуклеотидазы составили 25 условно здоровых детей, не имеющих хронических заболеваний, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой: 11 мальчиков (44%) и 14 девочек (56%).

В таблицах 2.3 и 2.4 представлены данные о стадии заболевания, степени тяжести, локализации и форме поражения.

Таблица 2.3 – Характеристика пациентов с язвенным колитом

Язвенный колит, n=85			
Показатели	Категории	n	%
Стадия заболевания на момент включения	Дебют	30	35,3
	Рецидив	31	36,5
	Ремиссия	24	28,2
Степень тяжести по PUSAI	Ремиссия (<10 б)	24	28,2
	Легкая степень (10-34 б)	26	30,6
	Умеренная степень (35-64 б)	31	36,5
	Тяжелая степень (>65 б)	4	4,7
Локализация	Левосторонний колит	19	22,4
	Тотальный колит	43	50,6
	Проктосигмоидит	10	11,8
	Субтотальный колит	13	15,3

Примечание – PUSAI – индекс воспалительной активности язвенного колита

У половины пациентов с ЯК отмечалась тотальная форма поражения кишечника. Подавляющая часть пациентов с ЯК находилась в активной стадии заболевания – в дебюте и рецидиве (72%, n=61).

Таблица 2.4 – Характеристика пациентов с болезнью Крона

Болезнь Крона, n=43			
Показатели	Категории	n	%
Стадия заболевания на момент включения	Дебют	16	37,2
	Рецидив	12	27,9
	Ремиссия	15	34,9
Степень тяжести по PCDAI	Ремиссия (<10 б)	13	30,2
	Легкая и среднетяжелая (11-30 б)	13	30,2
	Тяжелая (> 30 б)	17	39,5
Форма поражения	Воспалительная	26	60,5
	Стенозирующая	5	11,6
	Свищевая	12	27,9
Перианальное поражение (р)	Отсутствие	23	53,5
	Наличие	20	46,5
Локализация	Терминальный илеит (L1)	4	9,3
	Изолированный колит (L2)	6	14,0
	Илеит и колит (L3)	26	60,5
	Верхние отделы выше связки Трейца (L4a)	1	2,3
	Илеоколит и верхние отделы ЖКТ (L3+L4)	6	14,0

Примечание – PCDAI – индекс воспалительной активности болезни Крона

Распределение пациентов по стадии заболевания на момент включения оказалось практически равномерным. В активной фазе БК находились 63% детей (n=27). Наиболее частой формой поражения являлась воспалительная, однако, свищевые проявления также встречались у значительного числа пациентов (около 28%). Илеоколит являлся наиболее распространенной формой локализации БК.

2.3 Методы исследования

1. Анализ клинико-anamнестических данных: информация о наследственной отягощенности, перенесенных заболеваниях и сопутствующей патологии; жалобы при поступлении, данные объективного осмотра, длительность

заболевания, возраст и характеристики заболевания на момент дебюта, форма и тяжесть поражения по утвержденной классификации согласно Федеральным клиническим рекомендациям РФ по оказанию медицинской помощи детям с болезнью Крона и язвенным колитом, наличие и характер внекишечных проявлений, количество обострений, вид терапии, дозы препаратов и длительность их применения.

2. Оценка лабораторных показателей включала в себя результаты рутинного обследования в рамках госпитализации (общий анализ крови, биохимический анализ крови – АЛТ, АСТ, общий белок, альбумин, глюкоза, общий и прямой билирубин, ГГТ, ЩФ, С-реактивный белок, ферритин, коагулограмма, иммунограмма) в централизованной клинико-диагностической лаборатории ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ». Часть исследований – ANCA, ASCA, антитела к двухспиральной ДНК, маркёры аутоиммунного поражения печени (AMA-M2, Sp100, gp210, SLA/LP, LKM-1), уровень фекального кальпротектина – проводились в лаборатории МЦ «Айболит» (г. Казань).

В группе пациентов, вошедших в поперечное одномоментное исследование, проводились дополнительные лабораторные исследования, включавшие общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, концентрацию холинэстеразы и 5'-нуклеотидазы в сыворотке крови.

Холинэстераза является плазматическим ферментом, синтезируемым в печени. Снижение уровня активности сывороточной ХЭ отражает нарушение синтетической функции печени. Предполагается, что ХЭ сыворотки может быть более специфичным и чувствительным маркером, чем стандартные тесты для выявления патологии печени. В частности, ранее зарубежными авторами изучалась возможность использования ХЭ для диагностики жировой инфильтрации и цирроза печени [34, 49].

5'-нуклеотидаза, или CD73, является ферментом, участвующим в гидролизе нуклеотидов - аденозин-5'-фосфата и инозин-5'-фосфата до аденозина. 5'НТ локализуется внутриклеточно в гепатоцитах, и её активность в сыворотке крови увеличивается при патологии гепатобилиарной системы – токсическом, вирусном

и аутоиммунном поражении, жировой инфильтрации, фиброзе печени [139]. Кроме того, по данным литературы, 5'-НТ может отражать выраженность кишечного воспаления, поскольку её активация является одним из звеньев каскада иммунного ответа при ВЗК [146]. Ранее изучались диагностические возможности 5'-НТ в качестве более раннего и специфичного маркера патологии печени, который может использоваться в комбинации со стандартными лабораторными тестами – АЛТ и ГГТ [15].

Забор венозной крови производился в процедурном кабинете диагностического отделения ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» в объеме 10 мл. Далее пробирка подвергалась центрифугированию в течение 15 минут со скоростью 3000 оборотов в минуту. Полученная сыворотка замораживалась и хранилась в микроцентрифужных пробирках типа эппендорф в морозильной камере при температуре -20°C . Показатели общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, холинэстеразы определялись в лаборатории «Helix» (г. Казань).

Для проведения анализа концентрации 5'-нуклеотидазы образцы сыворотки были транспортированы в термоконтейнере в Центральную научно-исследовательскую лабораторию ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Концентрацию 5'-нуклеотидазы в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов для количественного определения 5'-НТ в сыворотке крови человека «RayBio Human 5'-Nucleotidase/CD73 ELISA Kit» (США).

Анализ проводился в соответствии с официальной инструкцией производителя. В лунки микропланшета, покрытого антителами к 5'-нуклеотидазе, были внесены стандарты и анализируемые образцы. После промывки в лунки микропланшета вносились биотинилированные антитела к 5'-НТ/CD73 человека. Для удаления несвязавшихся антител лунки микропланшета были промыты, далее в них вносились конъюгат стрептавидина с пероксидазой хрена (HRP). После инкубации лунки микропланшета еще раз промывались, затем вносился раствор тетраметилбензидина (субстрат ТМБ), что приводило к развитию голубого

окрашивания. Интенсивность окрашивания пропорциональна количеству связанной 5'-нуклеотидазы/CD73 человека. При внесении стоп-раствора цвет образцов менялся с голубого на желтый (рисунок 2.1).

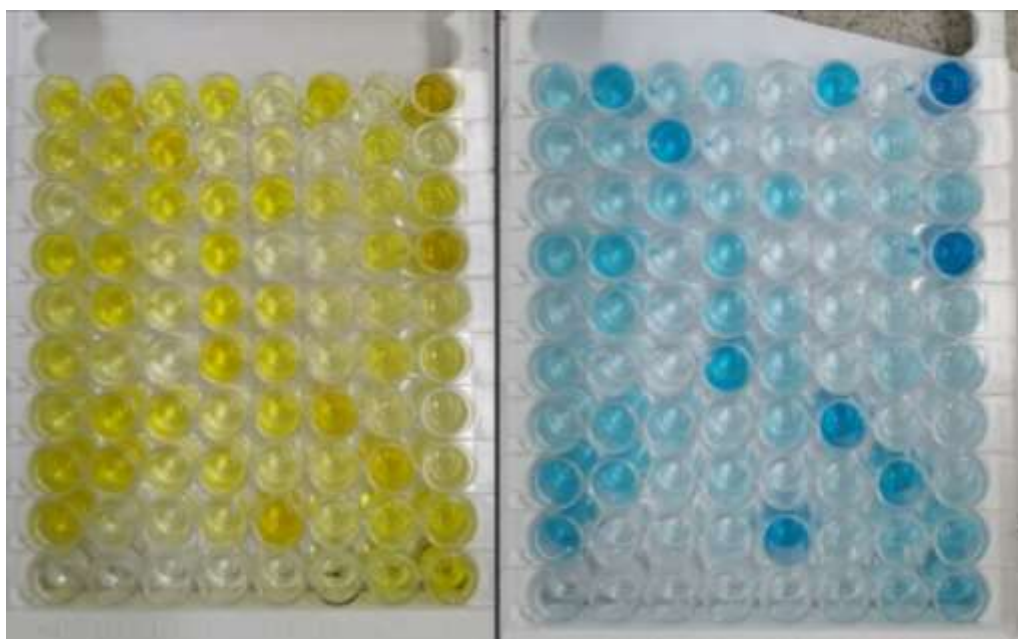


Рисунок 2.1 – Образцы сыворотки при проведении ИФА для определения 5'-нуклеотидазы (до и после внесения стоп-раствора)

Измерение среднего значения абсорбции (оптической плотности) проводилось при помощи универсального автоматического фотометра BioTek ELx800 (США) при длине волны 450 нм (рисунок 2.2).



Рисунок 2.2 – Процесс измерения оптической плотности с помощью автоматического фотометра

Затем путем построения калибровочной кривой на основании полученных значений оптической плотности определялась сывороточная концентрация 5'-нуклеотидазы (рисунок 2.3).

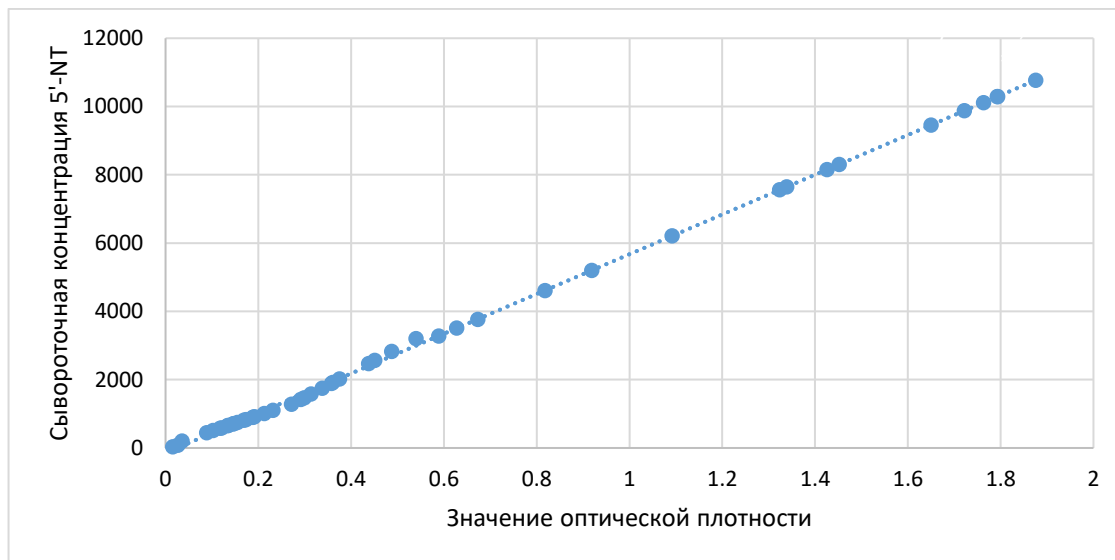


Рисунок 2.3 – Калибровочная кривая на основании данных оптической плотности и концентрации 5'-нуклеотидазы (представлена часть результатов)

С целью оценки степени достоверности полученных результатов сывороточной концентрации 5'-нуклеотидазы в связи с отсутствием референсных значений в доступных литературных источниках, исследование было воспроизведено в группе контроля, сопоставимой по полу и возрасту с основной группой.

3. Биоимпедансный анализ компонентного состава тела проводился на портативном оборудовании «Анализатор биоимпедансный обменных процессов и состава тела ABC01-0362 «Медасс» (Россия).

Целью проведения биоимпедансометрии являлась комплексная оценка нутритивного статуса пациентов с ВЗК, направленная на выявление снижения мышечной массы и избытка жировой массы – потенциальных факторов риска развития стеатоза печени.

Измерение проводилось строго натощак, в утреннее время, в палате пациента. Перед исследованием каждому пациенту для более точной оценки

нутритивного статуса была проведена антропометрия с оценкой физического развития по программе WHO Anthro Plus, где рассчитывались средние значения z-score (стандартные отклонения) для соотношения антропометрических показателей. Данные пациента заносились в компьютерную программу «ABC01-0362 Биоимпедансный анализ состава тела» (базовая версия 2016).

Исследование проводилось в положении пациента лежа на спине. На область кисти и стопы устанавливались одноразовые электроды, к которым, согласно инструкции, прикреплялись измерительный и токовый электроды. Результаты измерения регистрировались в виде графического протокола.

Расчет индекса muscle-to-fat ratio (MFR) производился на основании показателей биоимпедансометрии. Данный индекс использовался с целью выявления саркопенического ожирения – потенциального фактора риска жировой болезни печени. Расчет производился по формуле: отношение общего количества мышечной массы (в кг) к общему количеству жировой массы (в кг). Результаты сопоставлялись с референсными значениями [126]. Критериями наличия саркопении считалось снижение индекса MFR ниже среднего популяционного показателя с учетом пола и возраста. Также был проведен сравнительный анализ показателей жировой и скелетно-мышечной массы относительно средней возрастной нормы.

4. Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с МР-холангиографией проводилась на томографе Siemens MAGNETOM Aera 1.5 T в условиях отделения лучевой диагностики ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ». Помимо оценки основных морфологических характеристик гепатобилиарной системы, проводилась дополнительная оценка структуры желчных протоков с применением внутривенного контрастирования (рисунок 2.4).



Рисунок 2.4 – МР-холангиография у пациента 17 лет с ЯК; по результатам обследования диагностирован ПСХ

Количественная оценка стеатоза печени по данным МРТ у части пациентов проводилась с использованием индекса PSIL. Метод основан на различии интенсивности сигналов от протонов воды и жира в T1-взвешенных последовательностях, что позволяет косвенно оценить долю жирового компонента в ткани печени. Выбор метода был обусловлен возможностью расчёта показателя на стандартных МРТ-последовательностях без применения специализированного программного обеспечения.

Индекс PSIL вычисляли по формуле [113]:

$$PSIL = (SIP - SOP) / 2(SIP) * 100\%, \quad (2)$$

где SIP – отношение сигнала печени к сигналу селезенки на изображениях в фазу (IP); SOP – отношение сигнала печени к сигналу селезенки на изображениях в противофазу (OP). Пороговым значением диагностики стеатоза печени являлось повышение показателя PSIL более 5% [131]. В связи с отсутствием унифицированных пороговых значений для классификации степени стеатоза по

индексу PSIL, были использованы ориентировочные диапазоны: менее 5% - отсутствие изменений, от 5 до 20% - легкий стеатоз, от 20 до 30% - умеренный, более 30% - тяжелый стеатоз.

5. Рентгеновская компьютерная томография органов брюшной полости.

Проведен анализ данных пациентов, обследованных ранее в условиях отделения лучевой диагностики ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ». Исследования проводились на томографах Philips Brilliance 64 (США) с толщиной среза 0,625 мм и Siemens SOMATOM Perspective (Германия) с толщиной среза 5 мм.

Среди показаний к исследованию, помимо необъяснимого повышения уровня печеночных ферментов, были: подозрение на свищевую форму БК, диагностика состояния поджелудочной железы при повышении уровня сывороточной липазы, послеоперационный контроль после резекции кишечника. Оценивались нативные изображения, полученные без дополнительного введения контрастного препарата. Были проанализированы данные: размеры паренхиматозных органов, их структура, а также количественные показатели их плотности на нативных изображениях, измеренные в единицах Хаунсфилда; состояние желчевыводящих путей и желчного пузыря, сосудистой системы.

Плотность паренхимы печени и селезенки измеряли с использованием программного обеспечения RadiAnt DICOM Viewer в трёх стандартных точках (зонах интереса, ROI): в заднем и переднем сегментах правой доли и в левой доле печени. За итоговую величину плотности принимали среднее значение трёх измерений, выраженное в единицах Хаунсфилда. Дополнительно вычисляли разность между показателями печени и селезёнки. Критерием стеатоза печени считали снижение плотности паренхимы печени менее 48 HU либо уменьшение значения плотности печени ≥ 10 HU по сравнению с плотностью селезенки [2, 35].

6. Оценка саркопении по данным лучевых методов исследования

Определение площади больших поясничных мышц по данным РКТ и МРТ органов брюшной полости производилось у всех пациентов с ВЗК, проходивших данные исследования по различным причинам, независимо от наличия гепатобилиарной патологии в анамнезе. Анализ изображений был осуществлен на

программном обеспечении RadiAnt DICOM Viewer. Измерение структур проводилось на уровне межпозвонкового диска L3-L4 (на РКТ) и на соответствующем ему уровне бифуркации аорты (на МРТ). Границы больших поясничных мышц определялись визуально, на основании различий в плотности по РКТ и интенсивности сигнала по МРТ. Подсчет площади производился автоматически после ручного выделения видимых границ мышц на изучаемом уровне (рисунок 2.5).



Рисунок 2.5 – Границы m.psoas по РКТ брюшной полости на уровне L3-L4 у девочки 10 лет с воспалительной формой БК

Полученные результаты (сумма площади больших поясничных мышц, или значение tPMA) сопоставлялись с данными международного популяционного исследования (Lurz E. и соавт., 2020) [100]. Критерием диагностики саркопении являлось снижение z-score tPMA менее -2.

7. Эластография печени сдвиговой волной выполнялась на ультразвуковом аппарате Philips Affiniti 70 (США). Показанием к проведению исследования являлось наличие изменений лабораторных маркеров, указывающих на поражение печени. Измерение осуществляли в 9 стандартных точках, получая средние значения жесткости печени в кПа (рисунок 2.6). Результаты сопоставлялись с классификацией фиброза печени по шкале METAVIR [95].

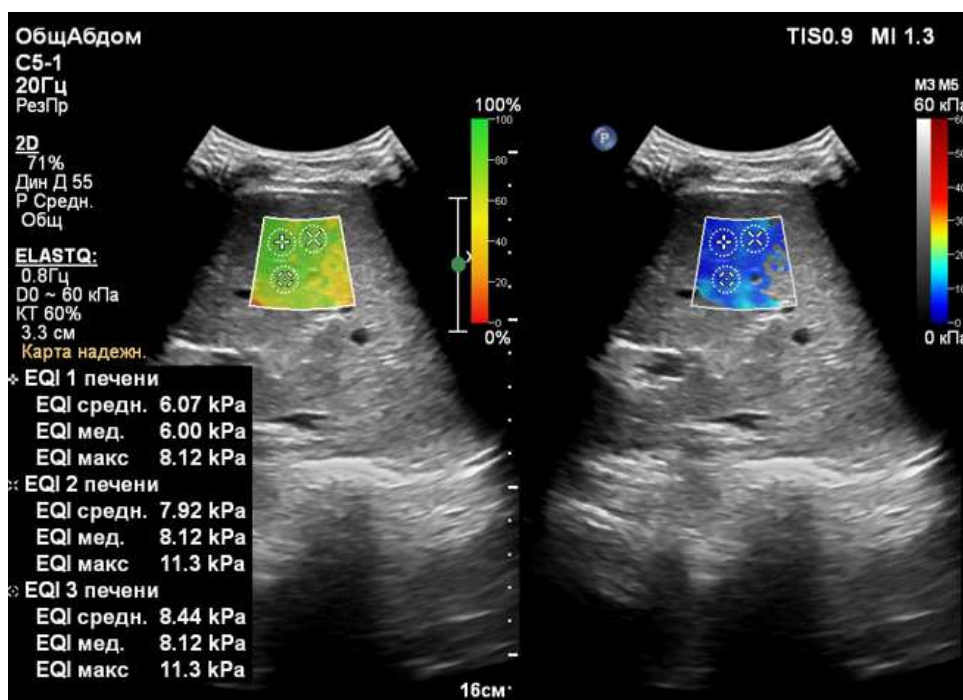


Рисунок 2.6 – Эластография печени у пациента 9 лет с ЯК и ПСХ

2.4 Статистическая обработка данных

Статистическая обработка производилась с использованием программы StatTech v. 4.12.5 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Нормальность распределения количественных переменных оценивалась с помощью критерием Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Поскольку большинство показателей имели распределение, отличное от нормального, количественные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [IQR]. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений (n) и процентных долей (%).

Для сравнения количественных показателей при распределении, отличном от нормального, использовался U-критерий Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона; при значениях минимального ожидаемого явления менее 10 применялся точный критерий Фишера.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью

критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

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. Оценка силы связи между категориальными показателями выполнялась с помощью V Крамера, значения которого интерпретировались согласно рекомендациям Rea & Parker (2014). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

3.1 Общая клинико-анамнестическая характеристика пациентов

В поперечное исследование включены 128 пациентов (n=85 с ЯК, n=43 – с БК). Длительность заболевания и частота обострений на момент включения были сопоставимыми в группах в зависимости от диагноза (таблица 3.1), а также от наличия установленной гепатобилиарной патологии.

Таблица 3.1 – Длительность заболевания и частота обострений ВЗК на момент включения

Показатели	БК, n=43	ЯК, n=85	min	max	p
	Me [IQR]				
Длительность заболевания в месяцах	15,0 [7,0; 41,5]	12,0 [5,0; 46,0]	1	144	0,730
Количество обострений	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [0; 3,0]	0	11	0,944

На момент включения в поперечное исследование 45 человек находились в дебюте заболевания; у остальных 83 детей для оценки состояния ГБС в дебюте были проанализированы ретроспективные данные.

Медиана возраста на момент дебюта составила 12 лет [7,5; 14,0] при ЯК и 13 лет [9,0; 15,0] при БК. Очень ранний дебют ВЗК (до 6 лет) наблюдался у 13% (n=17) пациентов (таблица 3.2), минимальный возраст составил 1 год.

Сроки постановки диагноза от момента первых клинических проявлений ВЗК значительно варьировали от 1 до 168 месяцев; медиана сроков верификации диагноза составила 5 месяцев [3,0; 7,0].

Таблица 3.2 – Характеристика пациентов в дебюте ВЗК по полу и возрасту

Показатели	Категории	БК, n=41		ЯК, n=87		p
		n	%	n	%	
Пол	женский	19	46,3	35	40,2	0,514
	мужской	22	53,7	52	59,8	

Продолжение таблицы 3.2

Показатели	Категории	БК, n=41		ЯК, n=87		p
		n	%	n	%	
Возраст на момент дебюта	до 6 лет	5	12,2	12	13,8	0,708
	6-10 лет	8	19,5	16	18,4	
	10-15 лет	17	41,5	43	49,4	
	15 и старше	11	26,8	16	18,4	

По данным анамнеза, семейная предрасположенность к заболеваниям ЖКТ отмечалась у 13% пациентов (n=17), преимущественно, к язвенной болезни желудка. Наследственная отягощенность по ВЗК имела у 7% детей. Около 5% пациентов имели родственников с онкологическими заболеваниями (в 2,4% случаев с локализацией в ЖКТ). У 12,5% (n=16) пациентов в семейном анамнезе встречались аутоиммунные заболевания (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Наследственная отягощенность у детей с ВЗК

Категории	БК, n=43		ЯК, n=85		p
	n	%	n	%	
Заболевания ЖКТ	4	9,3	13	15,3	0,419
ВЗК	5	11,6	4	4,7	0,162
Хронические заболевания печени	0	0	1	1,2	1,000
Онкологические заболевания	2	4,7	4	4,7	1,000
Аллергические заболевания	2	4,7	1	1,2	0,261
Аутоиммунная патология	6	14	10	11,8	0,780

В структуре аутоиммунных заболеваний в семейном анамнезе встречались: сахарный диабет 1 типа (4%, n=5), аутоиммунный тиреоидит (3%, n=4), псориаз (2%, n=3), ревматоидный артрит (1,5%, n=2), болезнь Бехтерева (0,8%, n=1).

В таблицах 3.4 и 3.5 представлена структура перенесенных заболеваний и внекишечных проявлений в анамнезе у детей с ВЗК. Частота патологии ЖКТ (язвенная болезнь, эзофагит, гастродуоденит) не имела статистических различий между группами. Оперативные вмешательства, включая аппендэктомию, значительно чаще встречались у пациентов с БК (p<0,001). Кроме того, пациенты с БК чаще переносили резекцию кишечника (9,3% против 1,2%; p<0,05): илеоцекального отдела (n=2), тонкой кишки (n=2), тонкой и толстой кишки (n=1).

Таблица 3.4 – Перенесенные заболевания и операции в анамнезе у детей с ВЗК

Заболевания в анамнезе	БК, n=43		ЯК, n=85		p
	n	%	n	%	
Язвы желудка и 12 ПК	5	11,6	9	10,6	1,000
Эозинофильный эзофагит	1	2,3	0	0	0,171
Рефлюкс-эзофагит	12	27,9	16	18,8	
Гастродуоденит	22	51,2	41	48,2	0,754
Аппендэктомия	9	20,9	1	1,2	< 0,001
Прочие оперативные вмешательства на ЖКТ	12	27,9	4	4,7	< 0,001
Резекция кишечника	4	9,3	1	1,2	0,043
Холецистит	2	4,7	8	9,4	0,494
Функциональные расстройства билиарного тракта	14	32,6	32	37,6	0,571

Частота встречаемости гепатобилиарной патологии (функциональные расстройства билиарного тракта, холецистит) в анамнезе не имела статистически значимых различий между группами. Недифференцированный гепатит наблюдался в анамнезе у 6% (n=8) пациентов из всей выборки.

Таблица 3.5 – Внекишечные проявления у детей с ВЗК в анамнезе

Заболевания в анамнезе	БК, n=43		ЯК, n=85		p
	n	%	n	%	
Артриты	4	9,3	7	8,2	1,000
Рецидивирующий стоматит и хейлит	14	32,6	1	1,2	< 0,001
Геморрагическая сыпь	4	9,3	1	1,2	0,043
Недифференцированный гепатит	1	2,3	7	8,2	0,266
Анемия	28	65,1	54	63,5	0,860
Гнойные заболевания кожи	2	4,7	1	1,2	0,261
Панкреатит	2	4,7	2	2,4	0,602

По данным ретроспективного исследования, на момент дебюта клинические проявления со стороны гепатобилиарной системы в виде увеличения размеров печени отмечались у 6% пациентов (n=3 с БК, n=5 с ЯК), болезненности при пальпации в правом подреберье – у 2,3% (n=1 с БК, n=2 при ЯК), иктеричности склер – у одного ребенка с БК (0,8%).

Рецидивирующие стоматиты и хейлиты, а также воспалительные изменения перианальной области в анамнезе статистически чаще встречались в группе БК

($p < 0,05$), что характерно для данного заболевания. Среди внекишечных проявлений наиболее часто и с сопоставимой частотой в обеих группах встречались анемия и артрит коленных суставов. Геморрагическая сыпь отмечалась в анамнезе у 9,3% детей с БК ($p < 0,05$).

Распределение пациентов в зависимости от степени тяжести ВЗК в период дебюта представлено в таблице 3.6. У большей части пациентов с ЯК отмечалась умеренная степень тяжести (от 35 до 64 баллов) по шкале PUCAI (66,7%, $n=58$). Наиболее распространенной локализацией поражения при ЯК являлся тотальный колит (50,6%, $n=44$).

В дебюте БК тяжелая степень заболевания по шкале PCDAI (более 30 баллов) выявлялась у подавляющей части пациентов (82,5%, $n=33$). У 63,4% ($n=26$) поражение локализовалось в тонкой и толстой кишке. Воспалительная форма поражения отмечалась у 58,5% пациентов ($n=24$).

Таблица 3.6 – Характеристика пациентов по степени тяжести и локализации в дебюте ВЗК

Показатели	Категории	n	%
ЯК, n=87			
Степень тяжести по PUCAI	Легкая	21	24,1
	Умеренная	58	66,7
	Тяжелая	8	9,2
Локализация	Левосторонний колит	19	21,8
	Тотальный колит	44	50,6
	Субтотальный колит	9	10,3
	Проктосигмоидит	15	17,2
БК, n=41			
Степень тяжести по PCDAI	Легкая и среднетяжелая	7	17,5
	Тяжелая	33	82,5
Форма поражения	Воспалительная	24	58,5
	Стенозирующая	3	7,3
	Свищевая	12	29,3
	Инфильтративная	2	4,9

Продолжение таблицы 3.6

Показатели	Категории	n	%
Перианальное поражение (p)	Наличие	15	36,6
	Отсутствие	26	63,4
Локализация	Терминальный илеит (L1)	3	7,3
	Изолированный колит (L2)	6	14,6
	Илеит и колит (L3)	26	63,4
	Поражение верхних отделов выше связки Трейца (L4a)	2	4,9
	Илеоколит и верхние отделы ЖКТ (L3+L4)	4	9,8

На момент включения более частыми симптомами у пациентов с БК были: потеря массы тела (65%), отставание в росте (18,6%), повышение температуры тела (39,5%); болевой абдоминальный синдром (44,2%) и запоры (20,9%). Различия между группами были статистически значимыми (таблица 3.7). Абдоминальная боль при БК чаще локализовалась в правой подвздошной области (16,3%), тогда как при ЯК – преимущественно по ходу толстого кишечника (47,1%). Суставной синдром наблюдался с одинаковой частотой в обеих группах (по 7% пациентов, $p > 0,05$).

Таблица 3.7 – Жалобы у детей с ВЗК на момент включения

Жалобы	БК, n=43		ЯК, n=85		p
	n	%	N	%	
Потеря массы тела	28	65,1	33	38,8	0,005
Тошнота и рвота	4	9,3	1	1,2	0,043
Отставание в росте	8	18,6	3	3,5	0,007
Повышение температуры тела	17	39,5	19	22,4	0,041
Кожный зуд	0	0	4	4,7	0,300
Слабость, утомляемость	30	69,8	67	78,8	0,259
Суставной синдром	3	7	6	7,1	1,000
Боли перед актом дефекации	13	30,2	42	49,4	0,038
Болевой абдоминальный синдром	19	44,2	50	58,8	0,117
Боли в эпигастрии	2	4,7	5	5,9	1,000
Боли в околопупочной области	6	14	19	22,4	0,347
Боли в животе без определенной локализации	12	27,9	26	30,6	0,754
Боли по ходу толстого кишечника	10	23,3	40	47,1	0,009

Продолжение таблицы 3.7

Жалобы	БК, n=43		ЯК, n=85		p
	n	%	N	%	
Боли в правой подвздошной области	7	16,3	0	0	< 0,001
Боли в левой подвздошной области	2	4,7	4	4,7	1,000
Боли в правом подреберье	0	0	1	1,2	1,000
Перианальные проявления	18	41,9	0	0	< 0,001
Гемоколит	7	16,3	51	60	< 0,001
Запоры	9	20,9	1	1,2	< 0,001
Диарея	15	34,9	59	69,4	< 0,001

Перианальные проявления на момент включения выявлялись у значительного числа детей в группе БК (41,9%). Запоры чаще встречались у пациентов с БК; диарея была характерна для обеих групп, но значительно чаще встречалась при ЯК. Гемоколит также чаще наблюдался у пациентов с ЯК по сравнению с БК.

Учитывая литературные данные о связи гепатобилиарной патологии и нутритивного статуса, у всех пациентов была проведена оценка антропометрических показателей.

На момент дебюта заболевания у половины пациентов (n=64) регистрировалась белково-энергетическая недостаточность. Избыток массы тела был выявлен у 5,5% пациентов (n=7), различий между группами не выявлено. У пациентов в дебюте БК отмечался более выраженный дефицит массы тела по сравнению с группой ЯК: медиана z-score ИМТ/возраст при БК составила -1,56 [-2,89; -0,83] против -1,02 [-1,88; -0,02] (p=0,010).

Частота нарушений нутритивного статуса между группами с наличием и отсутствием гепатобилиарной патологии на момент включения не имела достоверных различий (таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Частота нарушений нутритивного статуса в зависимости от наличия гепатобилиарной патологии на момент включения

Нарушения нутритивного статуса	Наличие ГБП, n=23		Отсутствие ГБП, n=105		p
	n	%	n	%	
Легкая БЭН	7	30,4	20	19,0	0,300
Умеренная БЭН	3	13	19	18,1	
Тяжелая БЭН	0	-	10	9,5	
Избыток массы тела	4	17,4	8	7,6	0,227
Задержка роста	0	-	7	6,7	-

По данным объективного осмотра (таблица 3.9), клинические симптомы поражения гепатобилиарной системы (иктеричность склер, пальпаторно определяемое увеличение печени) выявлялись у 7/128 пациентов (5,5%), из них 2 детей – с БК.

Таблица 3.9 – Клинические проявления (данные объективного осмотра)

Показатели	БК, n=43		ЯК, n=85		p
	n	%	n	%	
Кожные проявления	2	4,6	1	1,2	0,324
Афтозный стоматит/хейлит	10	23,3	1	1,2	< 0,001
Иктеричность склер	1	2,3	1	1,2	0,288
Увеличение размеров печени (пальпаторно)	1	2,3	5	5,9	0,663
Пальпируемый инфильтрат в правой подвздошной области	5	11,6	0	0	0,004
Перианальные трещины	8	18,6	2	2,4	0,003
Параректальный свищ	7	16,3	0	0	< 0,001
Перианальные вегетации	11	25,6	0	0	< 0,001
Парапроктит	3	7	0	0	0,036
Наличие илеостомы	2	4,6	1	1,2	0,324

Кожные проявления в виде эритематозной и геморрагической сыпи отмечались у трёх пациентов (2,3%). Афтозный стоматит и хейлит чаще регистрировались у пациентов с БК.

Пальпируемый инфильтрат в правой подвздошной области определялся исключительно у пациентов с БК, что соответствует характерной локализации

воспалительных изменений при БК с поражением терминального отдела подвздошной кишки. Носителями илеостомы были два пациента с БК и один – с ЯК.

Структура наиболее частой сопутствующей патологии и внекишечных проявлений ВЗК на момент включения представлена в таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Сопутствующая патология и внекишечные проявления у детей с ВЗК на момент включения

Вид патологии	БК, n=43		ЯК, n=85		P
	n	%	n	%	
Патология верхних отделов ЖКТ					
Хронический ГД	18	41,8	38	44,7	0,843
ЯБ 12 ПК, ЯБЖ	2	4,6	2	2,3	0,606
ГЭРБ, рефлюкс-эзофагит	6	14	12	14,1	1,000
Эозинофильный эзофагит	1	2,3	0	-	0,336
Анемия					
Легкой степени	8	18,6	10	11,8	0,535
Средней степени	6	14	11	12,9	
Тяжелой степени	1	2,3	6	7,1	
Иная сопутствующая патология					
Суставной синдром	6	14	9	10,6	0,573
СД 1 типа	1	2,3	0	0	0,336
Другая эндокринная патология	4	9,3	4	4,7	0,441
Аллергическая патология	5	11,6	8	9,4	0,609
Почечная патология	2	4,6	8	9,4	0,406

Примечание – ГД – гастродуоденит, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ЯБ – язвенная болезнь, 12 ПК – 12-перстная кишка, СД – сахарный диабет

Частота выявления патологии верхних отделов ЖКТ (эзофагит, хронический гастродуоденит, функциональные моторные нарушения), а также частота анемии в обеих группах статистически значимо не различалась.

Стоит отметить, что по данным медицинской документации функциональная патология билиарного тракта была установлена у значительного числа пациентов (около 34% в обеих группах). Однако в ряде случаев диагноз выставлялся преимущественно на основании неспецифических ультразвуковых изменений со стороны желчного пузыря при минимальной выраженности клинических проявлений. Предполагаемая частота бессимптомной функциональной патологии,

подтверждённой ультразвуковыми признаками билиарного сладжа, на момент включения составила 12,5% (n=16). Холелитиаз был выявлен исключительно по результатам лучевых методов диагностики у двух пациентов с ЯК из всей выборки (1,6%).

Частота выявления органической гепатобилиарной патологии по результатам лабораторного и инструментального обследования в исследуемой выборке составила 18% (n=23/128), её структура представлена на диаграмме (рисунок 3.1).

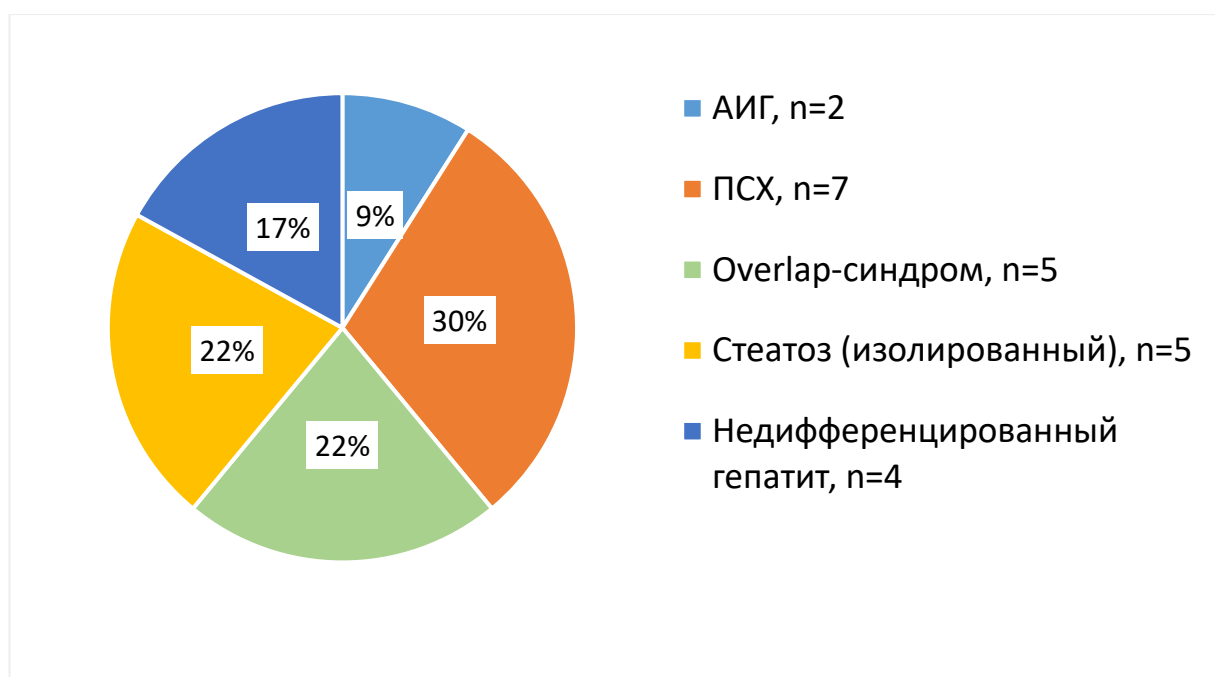


Рисунок 3.1 – Структура гепатобилиарной патологии у детей с ВЗК

На момент включения в исследование 35,7% (n=16) пациентов с БК и 36,5% (n=31) - с ЯК находились в дебюте заболевания; на этапе верификации диагноза они не получали патогенетическую терапию.

В таблице 3.11 представлены данные о получаемой терапии на момент включения. Препараты 5-АСК и метронидазол применялись в обеих группах, достоверно чаще при ЯК. Тиопурины чаще назначались пациентам с БК (50% против 12,9%, $p < 0,001$). Комбинированную терапию (препараты 5-АСК и тиопурины) чаще получали пациенты группы БК ($p < 0,05$).

Таблица 3.11 – Терапия на момент включения

Категории	БК, n=43		ЯК, n=85		p
	n	%	n	%	
Препараты 5-АСК	25	59,5	78	91,8	< 0,001
Тиопурины	21	50,0	11	12,9	< 0,001
5-АСК и тиопурины	13	59,1	10	12,5	<0,001
ГИБТ	14	33,3	2	2,4	< 0,001
Метронидазол	19	45,2	56	65,9	0,026
ГКС парентерально	6	14,0	10	11,8	0,778
ГКС ректально	0	–	15	17,6	–
Длительность терапии на момент включения, месяцы					
Препараты	n	Me [IQR]		min	max
Препараты 5-АСК	72	9,0 [4,0; 26,0]	23,0 [6,0; 44,0]	1	117
Тиопурины	18	10,0 [6,0; 17,5]	21,0 [11,5; 32,0]	2	63
ГИБТ	14	7,5 [3,7; 23,2]	30,0 [28,5; 31,5]	2	71

По данным анамнеза, системные глюкокортикоиды (ГКС) ранее получали 29% (n=37) пациентов из всей выборки. ГКС достоверно чаще назначались при БК (44,2% против 21,2% при ЯК, p=0,005); топические ГКС (будесонид) также чаще применялись у пациентов с БК при поражении тонкой кишки (11,9% против 2,4%, p<0,05).

Общее количество курсов ГКС в анамнезе не различалось между пациентами с БК и ЯК, а также в зависимости от наличия или отсутствия ГБП. Медиана составила 1,0 [1,0; 2,0] у детей с БК и 1,5 [1,0; 2,75] при ЯК, количество курсов терапии варьировало от 1 до 8.

На момент включения системная терапия ГКС применялась с сопоставимой частотой при БК и ЯК. У четырёх пациентов из всей когорты ГКС назначались в течение длительного времени: у трёх – в связи с наличием аутоиммунной патологии печени (АИГ, overlap-синдром), у одного – в связи с тяжёлым стероидозависимым течением БК. Два пациента с БК и overlap-синдромом получали преднизолон перорально более 1 года; длительность приёма составила 15 и 35 месяцев.

На генно-инженерной биологической терапии находились 12,5% (n=16) детей, преимущественно с БК (33% против 2,4% при ЯК). Смена ГИБТ ранее была проведена однократно у двух пациентов в связи с утратой эффективности: инфликсимаб был заменён на адалимумаб и ведолизумаб.

На момент включения 13 пациентов с БК получали ингибиторы фактора некроза опухоли- α (6 - инфликсимаб, 7 - адалимумаб); один пациент получал ингибитор $\alpha_4\beta_7$ -интегрина (ведолизумаб). Два пациента с ЯК находились на терапии инфликсимабом. Комбинированную терапию, включавшую ГИБТ в сочетании с тиопуринами, получали шесть пациентов (5 – с БК, 1 – с ЯК).

3.2 Результаты лабораторного обследования у пациентов с ВЗК

Проанализированы показатели рутинного лабораторного обследования, включавшего клинический и биохимический анализ крови, выполненные на момент включения в поперечное исследование и на момент дебюта заболевания.

При анализе категориальных показателей клинического анализа крови в зависимости от наличия ГБП как в дебюте ВЗК, так и на момент включения в исследование, достоверных различий выявлено не было (таблица 3.12). Снижения уровня тромбоцитов ниже референсных значений не отмечалось ни у одного пациента.

Таблица 3.12 – Изменения показателей клинического анализа крови у детей с ВЗК в зависимости от наличия гепатобилиарной патологии

Категории	Наличие ГБП, n=23		Отсутствие ГБП, n=105		p
	n	%	n	%	
Лейкоцитоз	2	8,7	12	11,4	0,577
Лейкопения	0	-	4	3,8	-
Лимфоцитоз	2	8,7	7	6,7	0,077
Нейтрофилез	1	4,3	23	21,9	0,148
Эозинофилия	3	13	17	16,2	0,620
Повышение СОЭ	13	56,5	49	46,7	0,392
Анемия	8	34,8	36	34,3	1,000
Снижение гематокрита	2	8,6	15	14,2	0,690
Тромбоцитоз	7	30,4	33	31,4	1,000

Проанализированы основные биохимические показатели крови в зависимости от наличия гепатобилиарной патологии (таблица 3.13).

В группе пациентов без ГБП регистрировались более высокие значения С-реактивного белка, что может быть связано с более высокой клинической активностью ЯК в данной группе (сумма баллов по шкале PUSAI: Me 45,0 [35,0; 52,5] против 35,0 [28,7; 45,0] в группе пациентов с ГБП, $p=0,023$).

У пациентов с диагностированной ГБП как в дебюте ВЗК, так и на момент включения, чаще регистрировалось повышение уровня общего белка (ОБ), что, вероятно, отражает гипергаммаглобулинемию, ассоциированную с аутоиммунной патологией печени.

Таблица 3.13 – Изменения биохимических показателей у детей с ВЗК в зависимости от наличия гепатобилиарной патологии

Показатель	Отклонение	Наличие ГБП, n=23		Отсутствие ГБП, n=105		p
		n	%	n	%	
Общий белок	Снижение	1	4,3	5	4,8	1,000
	Повышение	4	17,4	2	1,9	0,010
Альбумин	Снижение	2	8,7	20	19,0	0,154
Глюкоза	Повышение	0	-	4	3,8	0,498
	Снижение	0	-	2	1,9	
С-реактивный белок	Повышение	6	26,1	43	41	0,239
Холестерин общий	Снижение	2	8,7	14	13,3	0,634
	Повышение	1	4,3	7	6,7	
ЛПВП	Снижение	2	8,7	9	8,6	0,473
ЛПНП	Повышение	5	21,7	13	12,4	0,766
Ферритин	Снижение	5	21,7	17	16,2	0,436
	Повышение	0	-	5	4,8	-

Повышение уровня общего белка (>81 г/л) наблюдалось исключительно у пациентов с ЯК (4,7%, n=6). У большинства из них (5/6 пациентов) отмечался синдром цитолиза, в половине случаев – его сочетание с синдромом холестаза.

Гипопротеинемия была выявлена у 4,7% (n=6) человек из всей выборки. Снижение сывороточного альбумина выявлено у 16,2% (n=11) детей с ЯК и у 26% (n=11) в группе БК. Частота данных изменений не имела статистически значимых различий между группами.

Корреляционный анализ не выявил статистически значимых взаимосвязей между степенью выраженности цитолитического синдрома и уровнем общего белка и альбумина.

У пациентов с ЯК отмечалось прогрессивное снижение уровня ОБ по мере нарастания тяжести заболевания ($p=0,018$); аналогичная тенденция наблюдалась для альбумина ($p=0,005$). При БК отмечалась сходная динамика для альбумина ($p=0,003$), но для ОБ значимых различий получено не было.

По результатам корреляционного анализа в группе ЯК выявлена обратная связь умеренной тесноты между индексом PUSAI и уровнем альбумина ($\rho=-0,370$, $p=0,002$), и слабой тесноты – с уровнем ОБ ($\rho=-0,235$, $p=0,03$). В группе БК также установлена обратная связь слабой тесноты между индексом PCDAI и уровнем ОБ ($\rho=-0,152$, $p=0,33$), а также обратная связь заметной тесноты между тяжестью заболевания и уровнем альбумина ($\rho=-0,583$, $p<0,001$).

Таким образом, выраженность гипоальбуминемии достоверно коррелировала с тяжестью воспалительного процесса как при ЯК, так и БК.

В исследуемой выборке пациентов с признаками поражения гепатобилиарной системы выраженных нарушений белково-синтетической функции печени, оцениваемой по результатам рутинных лабораторных показателей, не выявлено.

Нарушения липидного обмена в виде повышения уровня общего холестерина более 5,2 ммоль/л отмечалось у 6% ($n=8$) детей из всей выборки. В данной группе у 62,5% (5/8) человек отмечалась белково-энергетическая недостаточность как умеренной, так и тяжелой степени, в то время как избыточная масса тела отмечалась у 25% ($n=2$). Необходимо отметить, что признаки дислипидемии в виде изменения соотношения ЛПНП/ЛПВП ($>2,0$) отмечались у 14% ($n=18$) детей, при этом у 72% ($n=13$) из них уровень общего холестерина оставался в пределах нормы.

При сравнении уровня ХС, триглицеридов, ЛПВП и ЛПНП в зависимости от повышения маркеров цитолиза и холестаза, а также показателей белкового обмена значимых различий не выявлено.

Нарушения нутритивного статуса в виде белково-энергетической недостаточности и наличия избыточной массы тела отмечались у 66% (12/18) детей с дислипидемией. У 12,5% (n=16) выявлено снижение уровня общего холестерина менее 3 ммоль/л, что может быть обусловлено БЭН (n = 12/16), а также синдромом мальбсорбции. У пациентов с БЭН снижение уровня ХС отмечалось статистически значимо чаще по сравнению с детьми с нормальным нутритивным статусом (27,9% против 7,5%, p=0,012).

Повышение уровня сывороточной амилазы и липазы отмечалось у 4,6% (n=2) пациентов с БК и у 3,5% (n=3) – с ЯК. Во всех случаях повышение носило транзиторный характер и предположительно было связано с проводимой терапией. Пациентам этой группы был выставлен сопутствующий диагноз «острый панкреатит».

При анализе иммунологических показателей у пациентов с ГБП как в дебюте заболевания, так и на момент включения в исследование, чаще регистрировалось повышение уровня ANCA и общего IgG (таблица 3.14). Между данными показателями выявлена прямая корреляционная связь умеренной тесноты ($\rho=0,477$, $p<0,001$). Повышение уровня IgG в изучаемой группе, вероятно, ассоциировано с аутоиммунным поражением ГБС.

Несмотря на типичную ассоциацию ANCA с язвенным колитом и ASCA с болезнью Крона, положительные ANCA были выявлены у 16,7% пациентов с БК, тогда как ASCA – у 25,7% в группе ЯК.

Таблица 3.14 – Изменения иммунологических показателей у детей с ВЗК в зависимости от наличия гепатобилиарной патологии

Повышенный показатель	Наличие ГБП, n=23		Отсутствие ГБП, n=105		p
	n	%	n	%	
ANCA	14	60,8	33	31,4	0,014
ASCA	7	30,4	31	29,5	0,804
IgA общий	4	17,4	15	14,3	0,435
IgG общий	12	52,2	25	23,8	0,030
IgM общий	3	13,0	3	2,8	0,112

Наиболее частым изменением со стороны гемостаза в группе пациентов с ГБП в дебюте ВЗК являлось повышение уровня фибриногена (около 28%, n=29). Достоверных различий показателей коагулограммы между группами как в дебюте заболевания, так и на момент включения между группами, не выявлено (таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Показатели коагулограммы в зависимости от наличия гепатобилиарной патологии у детей с ВЗК

Показатели	Характер изменений	Наличие ГБП, n=23		Отсутствие ГБП, n=105		p
		n	%	N	%	
Фибриноген	Повышение	5	21,7	29	27,6	0,502
	Снижение	0	-	3	2,8	-
МНО	Снижение	3	13,0	14	13,3	1,000
АЧТВ	Повышение	6	26,0	18	17,1	0,387
	Снижение	0	-	5	4,7	-
ТВ	Повышение	2	8,7	11	10,5	0,420
	Снижение	2	8,7	3	2,8	
ПТИ	Снижение	4	17,4	10	9,5	0,299

Примечание – АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, МНО – международное нормализованное соотношение, ТВ – тромбиновое время, ПТИ – протромбиновый индекс

Лабораторные признаки гипокоагуляции (повышение АЧТВ и МНО, снижение фибриногена) выявлены у 6% (n=5) пациентов с ЯК и 4,7% (n=2) – с БК. В ряде случаев отмечалось изолированное повышение АЧТВ при нормальных значениях фибриногена и МНО - у 16,5% (n=14) детей с ЯК и у 7% (n=3) при БК. Вероятно, данные изменения связаны с особенностями воспалительного процесса: подавляющая часть пациентов (70,5%, n=12/17) с подобными изменениями находилась в активной стадии заболевания.

Клинических проявлений нарушений системы гемостаза у обследованных пациентов, в том числе, при наличии гепатобилиарной патологии, не отмечалось.

При анализе уровня фекального кальпротектина в зависимости от наличия ГБП достоверных различий между группами не выявлено.

Таким образом, на момент включения в исследование наиболее частыми внекишечными проявлениями ВЗК являлись суставной синдром (12%), анемия

(33%), а также поражение гепатобилиарной системы (функциональные нарушения билиарного тракта – около 13%, установленная органическая патология – у 18% пациентов (n=23/128). В структуре гепатобилиарной патологии преобладали аутоиммунные формы – АИГ, ПСХ и АСХ (60%); с сопоставимой частотой был диагностирован недифференцированный гепатит. При этом клинические проявления гепатобилиарной патологии отмечались всего у 5,5% пациентов, что указывает на преимущественно субклиническое течение данных нарушений.

В исследуемой выборке пациентов с признаками поражения гепатобилиарной системы выраженных нарушений белково-синтетической функции печени, оцениваемой по результатам рутинных лабораторных показателей, не выявлено.

Отмечена высокая распространенность нарушений нутритивного статуса – белково-энергетической недостаточности (46%, n=59) и избыточной массы тела (9%, n=12). Кроме того, у 14% (n=18) пациентов, в том числе, не имеющих избыточной массы тела, отмечались признаки дислипидемии, которая может рассматриваться как фактор риска жировой болезни печени.

ГЛАВА 4 ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

Проанализированы результаты лабораторных исследований, характеризующих состояние гепатобилиарной системы, в дебюте ВЗК и на момент включения в исследование.

Повышенные уровни маркеров цитолиза (АЛТ, АСТ) в дебюте заболевания выявлены у 14% пациентов (n=18/128). Из них 16 детей имели ЯК лёгкой и умеренной степени тяжести, 2 – БК тяжелой степени. Наиболее частой локализацией ЯК в данной группе был тотальный колит (75%, n=12).

Минимальный цитолиз (повышение трансаминаз до 1,5 раз от верхней границы нормы) отмечался у 22% пациентов (n=4/18). Цитолиз лёгкой степени (до 5 норм) выявлен у 39% (n=7/18), умеренной степени (от 5 до 10 норм) – у 28% (n=5/18), тяжелой степени (более 10 норм) – у 11% (n=2/18). Наиболее высокие значения АЛТ отмечались у пациентов с ПСХ и overlap-синдромом.

У части пациентов отсутствовали ретроспективные данные об уровне ГГТ и ЩФ (25%, n=32). Повышение ГГТ выявлено у 21% детей (n=16/76), ЩФ – у 10,8% (n=10/92). Изолированный цитолиз отмечался у двух пациентов с ЯК, во всех остальных случаях повышение трансаминаз сочеталось с повышением маркеров холестаза.

Динамика биохимических маркеров в рамках первой госпитализации в период дебюта была проанализирована у 15 пациентов (14 – с ЯК и 1 с БК).

У 33% (n=5/15) детей цитолитический синдром носил транзиторный характер (преимущественно минимальной и лёгкой выраженности; в одном случае – умеренной степени). У остальных пациентов (67%, n=10/15; 9 – с ЯК и 1 с БК) синдром цитолиза был стойким и сочетался с признаками холестаза; в большинстве случаев отмечался цитолиз умеренной (n=4) и тяжелой (n=5) степени.

У 28% пациентов (n=5/18), имевших изменения маркеров поражения печени в дебюте заболевания (4 – ЯК, 1- БК), гепатобилиарная патология предшествовала

манифестации ВЗК. В 39% случаев ($n=7/18$; 5 – ЯК, 2 – БК) изменения в анализах крови (цитоллиз и/или холестаза) выявлялись одновременно с появлением кишечных симптомов.

У 33% ($n=6/18$) повышение ферментов наблюдалось спустя некоторое время после дебюта ВЗК: медиана составила 6,5 месяца [5,25; 16,75], максимальный срок – 20 месяцев.

Связь повышения трансаминаз с началом патогенетической терапии была установлена лишь в одном случае: умеренное повышение маркеров цитолиза и холестаза было выявлено у пациентки с ЯК в течение двух недель после начала терапии препаратами 5-АСК; дополнительно применялось парентеральное введение метронидазола. После коррекции терапии уровень ферментов снизился и при последующих обследованиях оставался в пределах нормы, пациентка продолжила терапию месалазином.

При анализе уровня повышения маркеров цитолиза и холестаза в зависимости от тяжести ЯК и БК у пациентов с ГБП в дебюте достоверных различий не выявлено. Вместе с тем наиболее высокие значения АЛТ среди пациентов из всей выборки отмечались при ЯК лёгкой степени тяжести ($p=0,019$). Установлены обратные корреляционные связи слабой тесноты между индексом PUSAI и АЛТ ($\rho=-0,255$, $p=0,021$), АСТ ($\rho=-0,279$, $p=0,012$), ГГТ ($\rho=-0,217$, $p=0,126$); умеренной тесноты – с ЩФ ($\rho=-0,379$, $p=0,002$). При анализе показателей поражения печени в зависимости от тяжести БК достоверных различий выявить не удалось.

При оценке взаимосвязи маркеров поражения печени с лабораторными маркерами воспалительной активности выявлены обратные корреляции слабой тесноты между уровнем СРБ и активностью АЛТ ($\rho=-0,294$, $p=0,001$) и ЩФ ($\rho=-0,300$, $p=0,003$), а также умеренная обратная связь между уровнем СРБ и АСТ ($\rho=-0,376$, $p<0,001$).

Синдром цитолиза на момент включения в исследование выявлен у 12,5% ($n=16$) пациентов (таблица 4.1). У 14 детей (11%) он сопровождался повышением ГГТ. Изолированного повышения уровня ГГТ не выявлено - во всех случаях оно

сочеталось с синдромом цитолиза. Уровень ЩФ превышал нормальные значения у 8% (n=10) человек из всей выборки, в 3% случаев (n=4) отмечалось изолированное повышение ЩФ.

Таблица 4.1 – Частота выявления лабораторных признаков поражения печени на момент включения

Повышенный показатель	ЯК, n=85		БК, n=43		p
	n	%	n	%	
АЛТ	15	17,6	1	2,3	0,012
АСТ	12	14,1	0	-	0,008
ГГТ	13	15,3	1	2,3	0,034
ЩФ	10	11,8	0	-	0,016
Билирубин общий	7	8,3	1	2,4	0,264
Билирубин прямой	9	10,6	1	2,4	0,162

У одного пациента в дебюте ЯК транзиторное повышение АЛТ и общего билирубина за счёт непрямой фракции было обусловлено наследственным микросфероцитозом. В связи с этим он не был включён в группу пациентов с синдромом цитолиза для последующего анализа. В период ремиссии при проспективном исследовании показатели функции печени оставались в пределах нормы.

Из 16 пациентов, имевших на момент включения изменения в биохимическом анализе крови, большую часть составляли мальчики с ЯК (93%, n=14), с тотальной формой поражения кишечника, находившиеся в активной стадии заболевания. У 81% из них (n=13) цитолиз и холестаз регистрировались на момент дебюта ВЗК. У большинства пациентов предварительно устанавливался диагноз недифференцированного гепатита; в двух случаях заподозрен ПСХ. На момент включения в исследование диагноз был верифицирован у 9 пациентов: АИГ – у 2, ПСХ – у 5, overlap-синдром – у 2 детей. При проспективном наблюдении аутоиммунная патология печени была выявлена ещё у пяти пациентов (ПСХ – у 2, АСХ – у 3).

Медиана длительности заболевания на момент включения в группе ЯК составила 8 месяцев [5,5;13,0]. В группе БК синдром цитолиза был выявлен всего у одного пациента.

У 4% (n=5) детей из всей выборки изменения в анализах крови были выявлены впервые. У 39% (7/18) пациентов, имевших синдром цитолиза и холестаза в анамнезе, на момент включения в исследование лабораторные показатели находились в пределах нормы.

Стойкий характер изменений, выявленных на момент включения, отмечался в 62,5% (n=10/16) случаев повышения маркеров цитолиза у пациентов с ЯК (таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Характер изменений в биохимическом анализе крови в зависимости от диагноза ВЗК

Категории	Характер изменений	ЯК, n=85		БК, n=43		p
		n	%	n	%	
Цитолиз	Транзиторный	6	8,2	0	0	-
	Стойкий	10	11,8	1	2,3	0,023
Холестаз	Транзиторный	6	7,0	0	0	-
	Стойкий	9	10,6	1	2,3	0,044

Анализ биохимических показателей в зависимости от стадии заболевания (активной – в дебюте и рецидиве, и неактивной – в ремиссии) не выявил значимых различий как внутри каждой группы, так и между ними. Также не было выявлено статистически значимых различий между повышением уровня маркеров и возрастом пациентов, длительностью заболевания и количеством обострений на момент включения.

Статистически значимые различия в группе ЯК были выявлены лишь для ЩФ: ее уровень оказался выше у пациентов, находившихся в стадии ремиссии, чем при тяжелом течении ЯК (p=0,029). Это может быть объяснено возрастными различиями в данных группах: в нашей выборке дети в группе ремиссии ЯК были младше (средний возраст – 13,7 лет), чем в группе с тяжелым течением ЯК (средний возраст – 15 лет).

Наиболее высокие значения маркеров цитолиза и холестаза отмечались у пациентов с аутоиммунной гепатобилиарной патологией – ПСХ и overlap-синдромом (таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Маркеры цитолиза и холестаза у детей с ВЗК в зависимости от структуры 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

Выраженность синдрома цитолиза не демонстрировала значимой зависимости от активности воспалительных маркеров. Кроме того, были выявлены статистически значимые обратные корреляционные связи слабой тесноты между уровнем фекального кальпротектина и уровнем АЛТ ($\rho = -0,230$; $p=0,010$), АСТ ($\rho = -0,240$; $p=0,007$) и ЩФ ($\rho = -0,257$; $p=0,005$). Таким образом, в исследуемой выборке воспалительная активность не оказывала значимого влияния на показатели состояния гепатобилиарной системы.

Аутоиммунные антитела к клеткам печени - антитела к гладкой мускулатуре (ASMA) и антинуклеарные антитела (ANA hep2) на момент включения были обнаружены только у одного пациента; изолированный положительный антинуклеарный фактор - у трёх детей. У всех пациентов с аутоиммунной ГБП синдром цитолиза и холестаза отмечался уже в дебюте ВЗК.

У 85,7% пациентов с ПСХ и АСХ отмечалось повышение уровня ANCA. В данной группе значения ANCA были статистически значимо выше по сравнению с остальными пациентами; медианные значения составили 2,6 [1,9; 4,7] против 0,5 [0,3; 2,0] ($p=0,008$).

Всем пациентам на момент включения проводился стандартный серологический скрининг на наличие гепатитов В и С, он был отрицательным во всей выборке.

По данным литературы, снижение концентрации сывороточной холинэстеразы является чувствительным маркером нарушения белково-синтетической функции печени и может предшествовать снижению уровня альбумина. Анализ уровня сывороточной холинэстеразы был проведен у 65 пациентов. В качестве референсных значений показателя принимались нормы биохимической лаборатории: 5320-12920 Ед/л у мальчиков и 4260-11250 Ед/л у девочек.

Средние значения ХЭ не имели статистически значимых различий в группах, распределенных по полу, возрасту на момент включения, диагнозу, периоду и фазы заболевания (таблица 4.4, 4.5).

Таблица 4.4 – Уровень сывороточной холинэстеразы у детей с ВЗК

Категории		n	Холинэстераза, Е/л, Ме [IQR]	p
Пол	Мужской	44	7627,5 [6693,5; 8614,25]	0,362
	Женский	21	7151, [6494,0; 7850,0]	
Диагноз	ЯК	44	7418,0 [6693,5; 8222,5]	0,510
	БК	21	7782,0 [6494,0; 8633,0]	
Период ВЗК	Дебют	22	7107,5 [5092,75; 8272,0]	0,116
	Ремиссия	26	7719,0 [6909,5; 8715,5]	
	Рецидив	17	7589,0 [6323,0; 8055,0]	

Таблица 4.5 – Уровень сывороточной холинэстеразы в зависимости от диагноза и стадии ВЗК

Диагноз	Фаза заболевания	n	Холинэстераза, Е/л, Ме [IQR]	p
ЯК	Активная ¹	28	7504,5 [6247,0; 7999,5]	p ¹⁻² =0,626 p ¹⁻³ =0,640 p ²⁻⁴ =0,155 p ³⁻⁴ =0,091
	Неактивная ²	16	7071,0 [6884,0; 8795,7]	
БК	Активная ³	11	6494,0 [5346,5; 8624,5]	
	Неактивная ⁴	10	7992,5 [7687,5; 8626,7]	

Уровень ХЭ не имел достоверных различий в зависимости от наличия и вида гепатобилиарной патологии, включая аутоиммунные формы поражения и стеатоз печени, установленный по данным лучевых методов диагностики.

Повышение уровня ХЭ относительно референсных значений отмечалось у одной пациентки с ЯК, имеющей стеатоз по данным лучевых методов диагностики на фоне нескольких факторов риска, включая метаболические: избыточная масса тела, дислипидемия, перенесённая субтотальная колэктомия, терапия ГКС в анамнезе, а также саркопения, выявленная по данным биоимпедансометрии и МРТ.

Снижение уровня ХЭ относительно референсных значений отмечалось у 9,2% пациентов (n=6/65): у 5 детей с ЯК, 1 - с БК. Все дети находились в активной стадии заболевания - в дебюте (n=5) и в период рецидива (n=1). В одном случае при ЯК снижение уровня холинэстеразы сочеталось со стойким повышением маркеров цитолиза и холестаза. Пациент наблюдался с диагнозом «недифференцированный гепатит», в дальнейшем у него был диагностирован overlap-синдром. По данным эластографии на момент включения был выявлен фиброз печени 3 стадии.

В одном случае снижение активности ХЭ наблюдалось у ребенка с транзиторным цитолизом в дебюте ЯК на фоне сопутствующего наследственного микросфероцитоза; при динамическом наблюдении показатели нормализовались.

Таким образом, в 83% (5/6) случаев снижение ХЭ предположительно было связано с активностью воспалительного процесса. Косвенно это подтверждают результаты анализа активности ХЭ в зависимости от уровня воспалительных маркеров – скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и СРБ (таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Уровень сывороточной холинэстеразы в зависимости от лабораторных маркеров воспаления

Показатель	Категории	n	Холинэстераза, Е/л, Ме [IQR]	p
СОЭ	Повышенный уровень	32	6958,0 [5403,7; 7712,0]	0,004
	Норма	33	7834,0 [6914,0; 8608,0]	
СРБ	Повышенный уровень	18	6508,5 [4950,0; 7631,7]	0,016
	Норма	47	7706,0 [6883,0; 8548,0]	

Уровень сывороточной ХЭ был достоверно ниже у пациентов с высокими показателями воспалительной активности ($p < 0,05$). При проведении корреляционного анализа установлены обратные связи слабой тесноты между активностью ХЭ и СОЭ ($\rho = -0,286$, $p = 0,021$) а также между ХЭ и СРБ ($\rho = -0,291$, $p = 0,019$).

Наиболее низкие значения ХЭ отмечались при ЯК тяжелой степени ($p = 0,026$). Однако, в нашей выборке в этой группе отмечалось сравнительно малое количество пациентов ($n = 3$), и полученные результаты требуют дальнейшего изучения. В группе БК значимых различий активности ХЭ в зависимости от степени тяжести установлено не было.

При оценке корреляционных связей между активностью ХЭ и печеночными маркерами была установлена прямая связь умеренной тесноты между ХЭ и ЩФ ($\rho = 0,318$, $p = 0,01$). Вероятно, это может отражать общие механизмы активации ферментов в ответ на системное воспаление при ВЗК.

Были выявлены статистически значимые различия при анализе ХЭ в зависимости от уровня альбумина: уровень ХЭ был ниже в группе детей с низким показателем альбумина ($p < 0,001$), (рисунок 4.1).

Установленные различия подтверждают связь между уровнем альбумина и холинэстеразой: их параллельное снижение может отражать снижение белково-синтетической функции печени, нарушения нутритивного статуса, а также наличие выраженной воспалительной активности ВЗК.

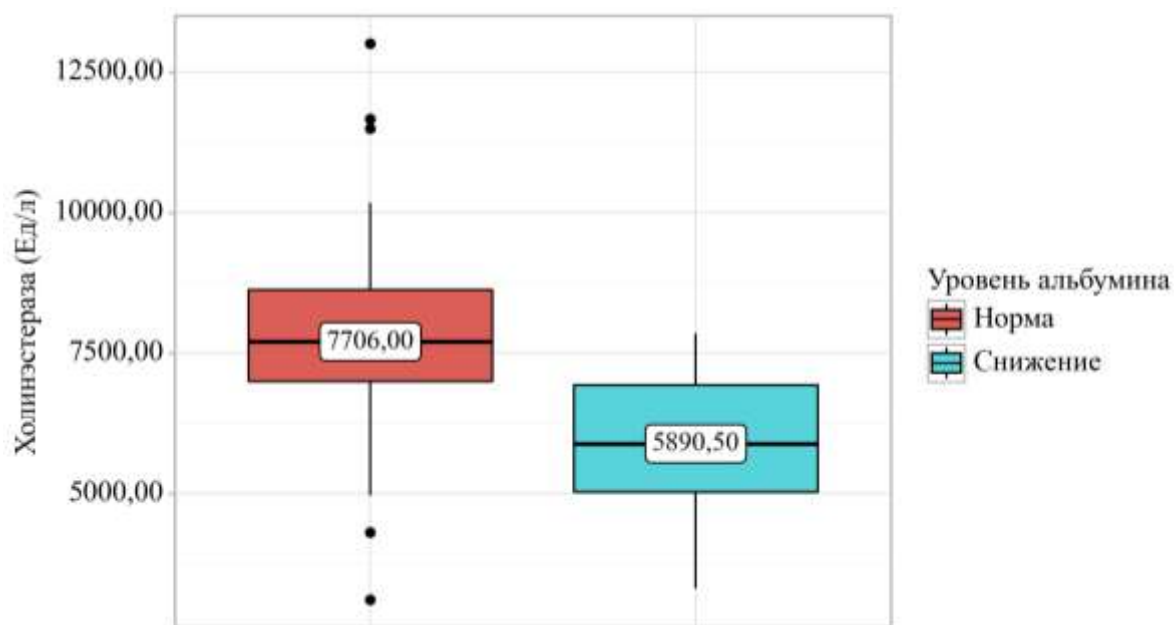


Рисунок 4.1 – Концентрация сывороточной холинэстеразы в зависимости от уровня альбумина

Концентрация 5'-нуклеотидазы в сыворотке крови была измерена у 67 пациентов с ВЗК. В контрольной группе (n=25) уровень 5'НТ не имел достоверных различий между подгруппами, разделёнными по полу и возрасту (таблица 4.7).

Таблица 4.7 – Показатели сывороточной 5'-нуклеотидазы в контрольной группе в зависимости от возраста и пола

Категории		n	5'-нуклеотидаза, пг/мл, Me [IQR]	p
Возрастная группа	До 10 лет	13	1896,22 [895,9; 5202,8]	1,000
	11-18 лет	12	2073,25 [735,43; 8801,29]	
Пол	Мужской	11	3509,0 [1527,68; 9297,46]	0,055
	Женский	14	964,0 [815,38; 2402,3]	

Концентрация 5'НТ не имела достоверных различий в зависимости от степени тяжести ЯК и БК, а также от фазы активности заболевания (таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Показатели сывороточной 5'-нуклеотидазы в зависимости от фазы и степени тяжести ВЗК

Диагноз	Фаза заболевания	n	5'-нуклеотидаза, пг/мл, Ме [IQR]	p
ЯК	Активная ¹	29	1520,0 [633,0; 2359,6]	$p^{1-2}=0,868$
	Неактивная ²	16	977,7 [696,7; 2141,4]	$p^{1-3}=0,252$
БК	Активная ³	12	596,6 [273,02; 2149,7]	$p^{3-4}=0,056$
	Неактивная ⁴	10	2356,1 [847,2; 7203,4]	$p^{2-4}=0,188$

Концентрация 5'НТ не различалась в зависимости от уровня маркеров воспаления – СОЭ и С-реактивного белка. Показатели 5'НТ имели статистически значимые различия в зависимости от наличия изменений в биохимическом анализе крови в виде повышения АЛТ, АСТ и ГГТ (таблица 4.9).

Таблица 4.9 – Показатели сывороточной 5'-нуклеотидазы в зависимости от 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	

Значимых различий концентрации 5'НТ в зависимости от повышения ЩФ не установлено, что соответствует литературным данным о том, что специфичность ЩФ для диагностики гепатобилиарной патологии остается невысокой. При анализе связи 5'НТ и маркеров поражения печени были выявлены прямые связи умеренной тесноты по шкале Чеддока с каждым из показателей: 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, сопоставимый с рутинными показателями, но обладающий большей чувствительностью в отношении холестаза, что обусловлено его локализацией на канальцевой мембране гепатоцитов.

Подгруппы пациентов со стеатозом печени, установленным по данным лучевых методов диагностики, и без него; а также с наличием и отсутствием аутоиммунных форм поражения печени были сопоставимы по возрасту и полу ($p>0,05$). Анализ концентрации 5'НТ в зависимости от наличия стеатоза печени проводился только у тех пациентов, у которых оценка стеатоза была выполнена по данным МРТ или РКТ на момент включения в исследование. У части пациентов отмечалось сочетание аутоиммунной гепатобилиарной патологии и стеатоза печени ($n=2$), а также недифференцированного гепатита и стеатоза печени ($n=4$). В связи с малым количеством случаев они не были выделены в самостоятельные категории.

Сравнительный анализ уровня 5'НТ проводился отдельно для групп со стеатозом и с аутоиммунным поражением, в каждой из которых были учтены и сочетанные формы. В группе пациентов со стеатозом печени отмечались более высокие показатели 5'НТ ($p=0,018$) (рисунок 4.2).

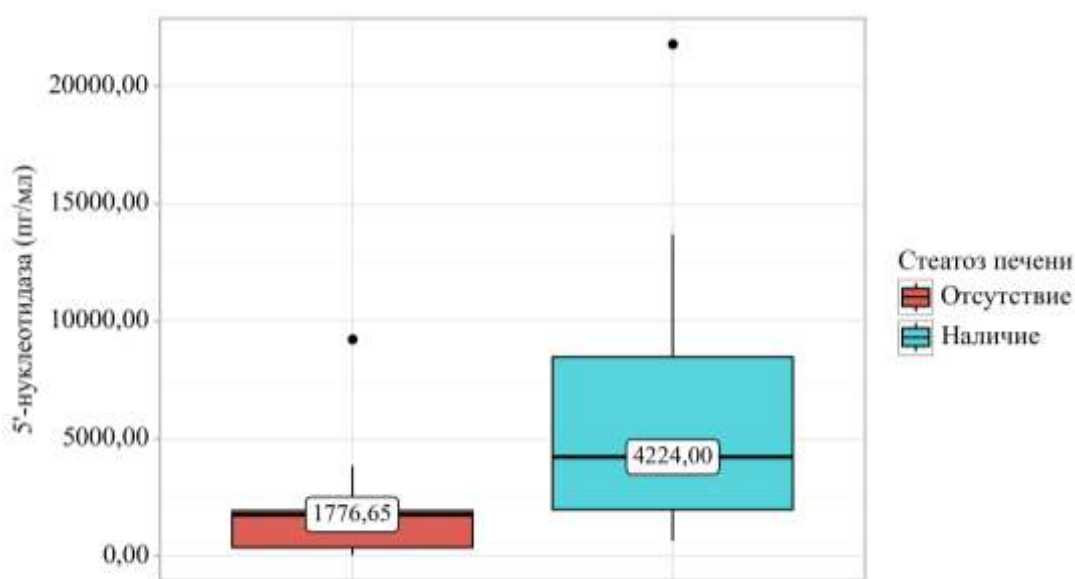


Рисунок 4.2 – Концентрация 5'-нуклеотидазы в зависимости от наличия стеатоза печени у пациентов с ВЗК

В связи с малым размером отдельных подгрупп пациентов с аутоиммунной гепатобилиарной патологией (АИГ: n=2, ПСХ: n=5, overlap-синдром: n=2) были объединены в единую группу для анализа 5'НТ. Выявлены статистически значимые различия: уровень 5'НТ был выше в исследуемой группе по сравнению с пациентами без гепатобилиарной патологии ($p < 0,001$, рисунок 4.3).

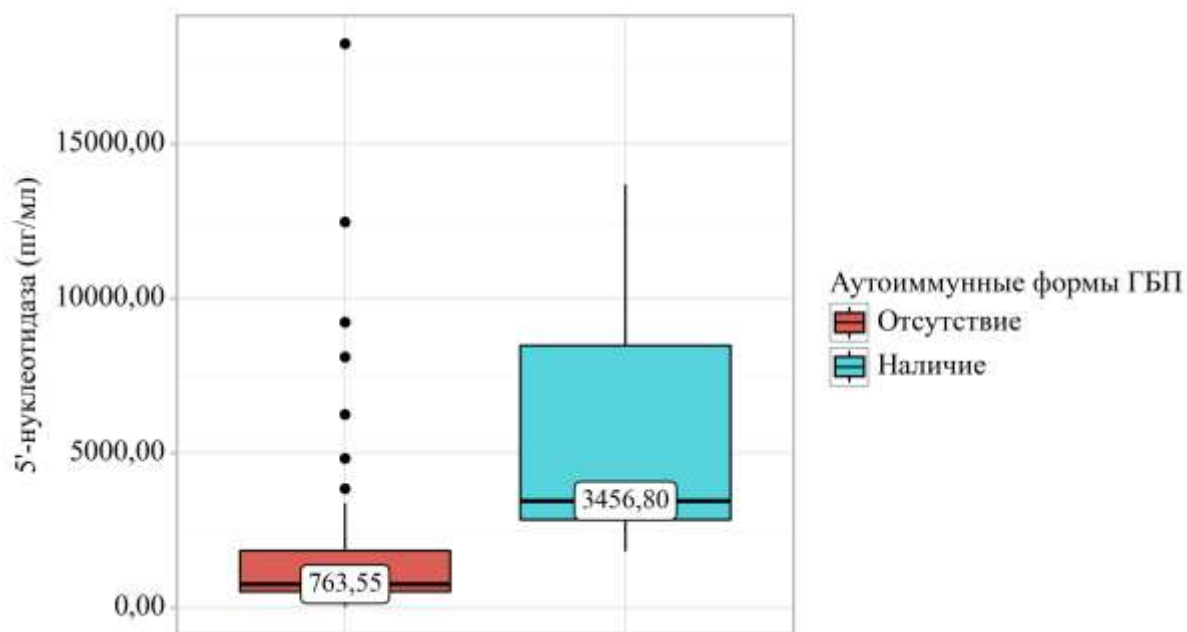


Рисунок 4.3 – Концентрация 5'-нуклеотидазы в зависимости от наличия аутоиммунной гепатобилиарной патологии у пациентов с ВЗК

При сравнении АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, холинэстеразы и 5'-нуклеотидазы в зависимости от факта наличия стероидной терапии в анамнезе, а также от количества курсов ГКС и приёма препаратов из группы тиопуринов статистически значимых различий получено не было.

Анализ концентрации 5'НТ у пациентов, получающих генно-инженерную биологическую терапию на момент включения, выявил более высокие значения фермента по сравнению с пациентами, не получающими ГИБТ ($p=0,045$) (рисунок 4.4). Для остальных лабораторных маркеров поражения печени (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, ХЭ) подобных различий между группами не установлено.

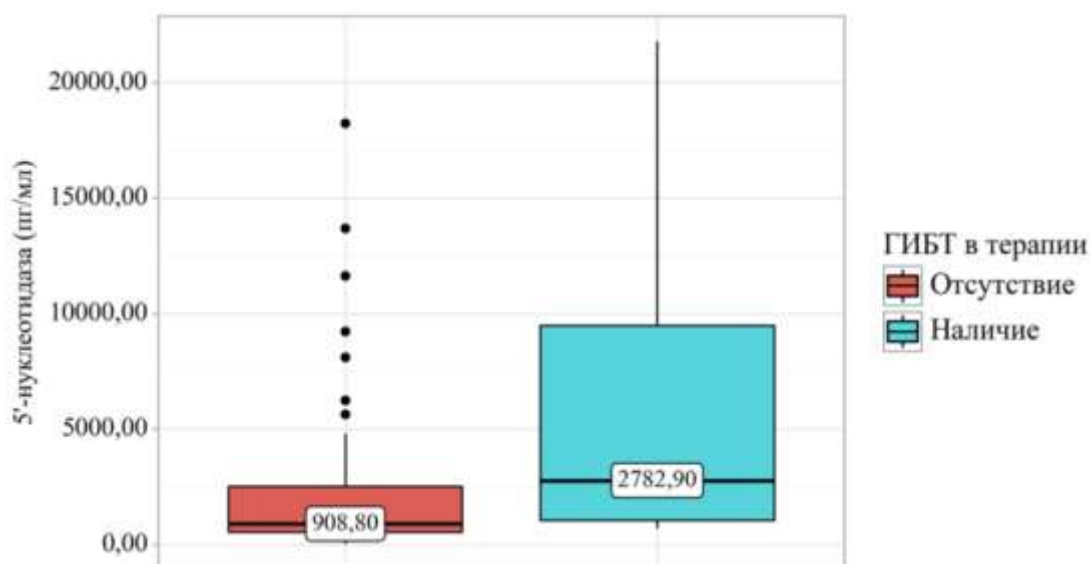


Рисунок 4.4 – Концентрация 5'-нуклеотидазы в зависимости от применения генно-инженерной биологической терапии

При оценке корреляционной связи уровня 5'НТ и длительности ГИБТ на момент включения была установлена высокой тесноты прямая связь ($\rho=0,766$, $p=0,027$). Выявленные особенности, вероятно, отражают субклинические изменения печени, ассоциированные с более тяжёлым и длительным течением заболевания у пациентов, получающих ГИБТ, но не влиянием самой терапии. В группе ГИБТ достоверно отмечалась большая длительность заболевания на момент включения (42,0 [13,2; 63,7] против 12,0 [5,0; 38,0] месяцев, $p=0,006$), а также более частое применение системных глюкокортикоидов в анамнезе (68,8%, $n=11$ против 23,4%, $n=26$, $p<0,001$).

В структуре группы ГИБТ преобладали пациенты с БК (87,5%, $n=14$ против 12,5%, $n=2$ в группе ЯК; $p<0,001$). Среди них гепатобилиарная патология ранее была установлена у 12,5% (2/16) детей: у одного пациента – overlap синдром, у второго – изолированный стеатоз печени по данным лучевых методов диагностики.

Частота нутритивных нарушений (БЭН, избыток массы тела) в группе пациентов с ГИБТ не отличалась от группы сравнения.

В группе пациентов со снижением общего холестерина <3 ммоль/л уровень ХЭ был достоверно ниже, чем при нормальном уровне ХС ($p < 0,001$, рисунок 4.5).

Также между ХС и ХЭ была установлена умеренной тесноты прямая корреляционная связь ($\rho=0,323$, $p=0,013$). Выявленные изменения являются закономерными, поскольку оба показателя синтезируются в печени и чувствительны к системному воспалению и нутритивным нарушениям. В исследуемой выборке снижение уровня холестерина было преимущественно обусловлено синдромом мальабсорбции у пациентов с ВЗК, в то время как белково-синтетическая функция печени оставалась сохранной.

У пациентов с БЭН отмечались более низкие значения ХЭ по сравнению с детьми, не имеющих нутритивных нарушений ($p=0,029$). Таким образом, ХЭ может рассматриваться не только как показатель синтетической функции печени, но и как косвенный маркер нутритивного дефицита на фоне синдрома мальабсорбции.

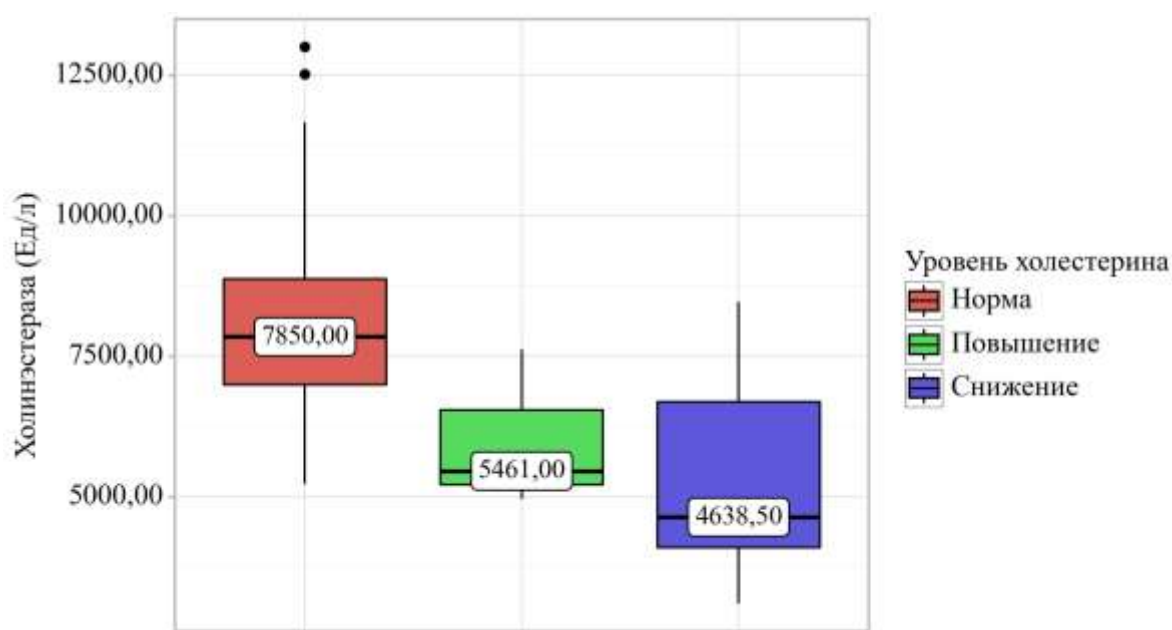


Рисунок 4.5 – Концентрация сывороточной холинэстеразы в зависимости от уровня общего холестерина

Концентрация 5'НТ имела статистически значимые различия в зависимости от ЛПНП: в группе пациентов с уровнем ЛПНП > 2,2 ммоль/л отмечались более высокие значения фермента ($p=0,020$), рисунок 4.6.

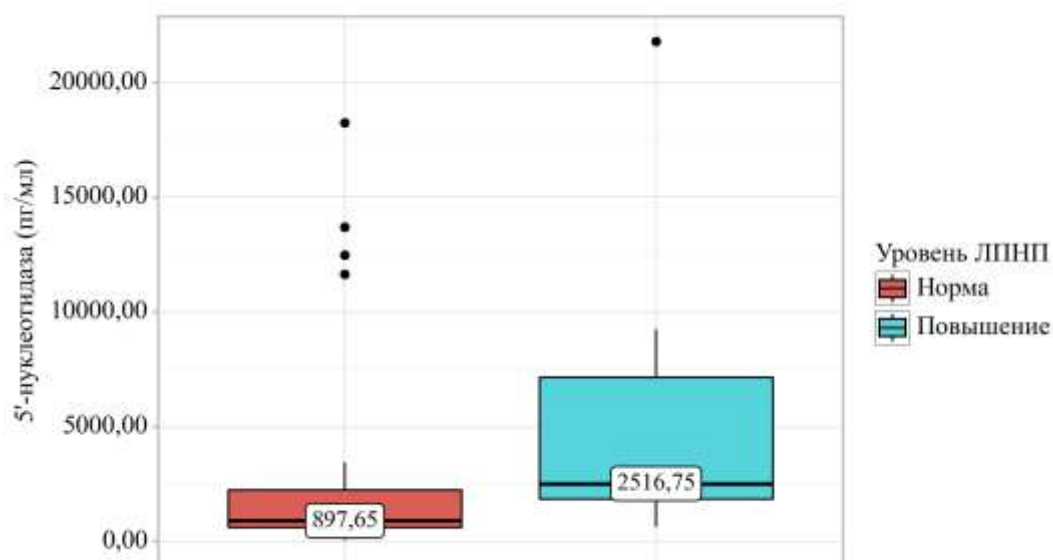


Рисунок 4.6 – Концентрация 5'-нуклеотидазы в зависимости от уровня липопротеинов низкой плотности

Данное явление, вероятно, может свидетельствовать о метаболических изменениях в гепатоцитах при дислипидемии и начальных проявлениях стеатоза печени. При корреляционном анализе были установлены прямые связи умеренной тесноты между 5'НТ и холестерином ($\rho=0,314$, $p=0,015$), а также между 5'НТ и ЛПНП ($\rho=0,364$, $p=0,012$).

Таким образом, в дебюте ВЗК синдром цитолиза и/или холестаза выявлялся у 14% детей, чаще у пациентов с ЯК. В большинстве случаев изменения носили сочетанный характер (цитоллиз и холестаз). В 28% случаев гепатобилиарные проявления предшествовали дебюту ВЗК, что согласуется с данными о возможном развитии внекишечных проявлений со стороны печени до манифестации основного заболевания.

Частота выявления лабораторных (16%) и ультразвуковых (7,8-14%) изменений со стороны гепатобилиарной системы превышала частоту клинических проявлений (6%), что свидетельствует о преимущественно субклиническом течении гепатобилиарной патологии в дебюте ВЗК. Полученные данные подтверждают необходимость комплексной оценки состояния гепатобилиарной

системы уже на этапе постановки диагноза ВЗК, независимо от наличия клинических симптомов.

В дебюте ВЗК повышение маркеров цитолиза и холестаза не зависело от степени тяжести и воспалительной активности. При ЯК синдром цитолиза ассоциировался с более лёгким течением заболевания.

В исследуемой выборке пациентов с признаками поражения гепатобилиарной системы выраженных нарушений белково-синтетической функции печени по данным рутинных лабораторных показателей не выявлено. У пациентов с синдромом цитолиза и холестаза повышение уровня общего белка наблюдалось статистически значимо чаще, что, вероятно, связано с гипергаммаглобулинемией на фоне аутоиммунной гепатобилиарной патологии.

Снижение уровня сывороточной холинэстеразы отмечалось у пациентов в активной стадии заболевания и ассоциировалось с гипоальбуминемией, повышением маркеров воспалительной активности, а также снижением уровня холестерина. Холинэстераза может рассматриваться не только как показатель белково-синтетической функции печени, но и как косвенный маркер нутритивного дефицита, в том числе на фоне синдрома мальабсорбции.

По данным коагулограммы у детей с ВЗК преобладали признаки умеренной гиперкоагуляции, коррелирующие с активностью воспалительного процесса. Клинически значимых нарушений гемостаза не выявлено.

В группе пациентов с признаками дислипидемии отмечались более высокие значения 5'-нуклеотидазы, что может отражать наличие метаболических нарушений и ранних структурных изменений в печени.

Концентрация 5'-нуклеотидазы имела прямые корреляции умеренной силы с уровнями маркёров цитолиза и холестаза, что позволяет рассматривать её как дополнительный биохимический показатель, отражающий состояние гепатобилиарной системы. Благодаря локализации на канальцевой мембране гепатоцитов 5'-нуклеотидаза обладает высокой специфичностью и может быть более чувствительной к холестатическому компоненту поражения. В ходе исследования установлено, что повышение уровня 5'-нуклеотидазы может

наблюдаться как при аутоиммунных формах поражения печени, характеризующихся сочетанием гепатоцеллюлярного и холестатического механизмов повреждения, так и при субклиническом стеатозе печени, не сопровождающимся повышением рутинных маркеров цитолиза и холестаза.

Характер и выраженность рутинных лабораторных отклонений не зависели от стадии и длительности заболевания, возраста пациентов, количества обострений и воспалительной активности. Вместе с тем у детей, получающих генно-инженерную биологическую терапию, отмечались более высокие значения 5'-нуклеотидазы, что может свидетельствовать о начальных субклинических изменениях печени.

С учетом полученных данных о том, что при наличии сопутствующей гепатобилиарной патологии клиническое течение ВЗК может быть лёгким, что может снижать настороженность и приводить к позднему выявлению поражения печени, целесообразно проведение регулярного скрининга состояния печени у всех пациентов независимо от фазы, тяжести и длительности заболевания, а также характера проводимой терапии.

ГЛАВА 5 РЕЗУЛЬТАТЫ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

5.1 Результаты ультразвукового исследования брюшной полости у детей с ВЗК

Проведен анализ результатов ультразвукового исследования органов брюшной полости у всех пациентов в дебюте ВЗК и на момент включения в исследование.

В дебюте заболевания гепатомегалия отмечалась у 14% пациентов (n=18), спленомегалия – у 7,8% (n=10). Расширение внутрипеченочных желчных протоков выявлено у 3,9% пациентов (n=5), билиарный сладж – у 10,9% (n=14). Все эти изменения статистически чаще наблюдались у пациентов, имевших синдром цитолиза и холестаза ($p<0,05$).

На момент включения в исследование наиболее часто выявляемыми изменениями по УЗИ являлись: периваскулярные уплотнения по ходу внутрипеченочных желчных протоков (16%, n=21), увеличение размеров печени (16%, n=21), повышение толщины и эхогенности стенок желчного пузыря (52%, n=67). У 12,5% пациентов (n=16) отмечался билиарный сладж; увеличение размеров селезенки – у 13% (n=17). Данные изменения наблюдались с сопоставимой частотой в обеих группах и не зависели от фазы активности и степени тяжести ЯК и БК.

У пациентов с наличием синдрома цитолиза и холестаза изменения со стороны печени выявлялись чаще ($p<0,05$). Также в данной группе чаще регистрировались расширение желчных протоков и увеличение размеров поджелудочной железы (таблица 5.1).

У 10,9% пациентов (n=14) гепатомегалия по данным УЗИ выявлялась при отсутствии лабораторных признаков цитолиза и холестаза.

Таблица 5.1 – Категориальные показатели УЗИ органов брюшной полости у детей с ВЗК в зависимости от наличия синдрома цитолиза и холестаза

Показатели	Синдром цитолиза/холестаза				p
	Отсутствие, n=112		Наличие, n=16		
	n	%	n	%	
Неоднородность структуры печени	1	0,9	3	18,8	0,006
Повышение эхогенности печени	4	3,6	5	31,2	0,002
Гепатомегалия	98	87,5	9	56,2	0,005
Расширение воротной вены	1	0,9	1	6,2	0,239
Расширение внутрипеченочных желчных протоков	1	0,9	3	18,8	0,007
Увеличение размеров ЖП	3	2,7	4	25,0	0,005
Повышение эхогенности стенок ЖП	57	50,9	10	62,5	0,433
Утолщение стенок ЖП	50	44,6	11	68,8	0,108
Билиарный сладж	12	10,7	4	25,0	0,116
Расширение холедоха	2	1,8	3	18,8	0,014
Увеличение ПЖ	4	3,6	3	18,8	0,041
Неоднородность структуры ПЖ	5	4,5	1	6,2	0,559
Повышение эхогенности ПЖ	9	8,0	2	12,5	0,628
Спленомегалия	5	4,5	1	6,2	0,559

Примечание – ЖП – желчный пузырь, ПЖ – поджелудочная железа

У детей с избыточной массой тела гепатомегалия выявлялась статистически значимо чаще (таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Категориальные показатели УЗИ органов брюшной полости в зависимости от нутритивного статуса у детей с ВЗК

Показатели	Нутритивный статус						p
	Норма ¹ , n=57		БЭН ² , n=59		Избыток МТ ³ , n=12		
	n	%	n	%	n	%	
Гепатомегалия	8	14,0	7	11,9	6	50,0	$p^{1-3}=\mathbf{0,010}$ $p^{2-3}=\mathbf{0,006}$
Повышенная эхогенность печени	6	10,5	1	1,7	2	16,7	0,069
Неоднородность структуры печени	6	10,5	1	1,7	2	16,7	0,147
Билиарный сладж	11	19,3	5	8,5	0	-	-
Увеличение ПЖ	5	8,8	0	-	2	16,7	-
Спленомегалия	2	3,5	3	5,1	1	8,3	0,758

Примечание – МТ – масса тела, ПЖ – поджелудочная железа

При сопоставлении ультразвуковых показателей с количеством жировой массы по данным биоимпедансометрии у детей с избытком ЖМ чаще выявлялась гепатомегалия по сравнению с пациентами с нормальными и сниженными её показателями (36,4% против 11,8%, $p=0,011$).

При анализе ультразвуковых показателей в зависимости от факта применения стероидной терапии в анамнезе, а также антибактериальной терапии на момент включения, значимых различий выявлено не было.

Пациенты, получавшие тиопурины на момент включения, чаще имели периваскулярные уплотнения по ходу печеночных вен (54,8% против 33,7%, $p=0,036$). У пациентов, находившихся на ГИБТ, с большей частотой отмечалась неоднородность структуры и повышение эхогенности ПЖ (21,4% против 3,7%, $p<0,05$).

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

С целью оценки фиброза у части пациентов (11,7%, $n=15$) была проведена транзиентная эластография печени. У детей с сопутствующей органической гепатобилиарной патологией ($n=8$) медианные значения жёсткости печени были выше по сравнению с пациентами 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 20% ($n=3$): ребёнок с БК и overlap-синдромом; пациент с ЯК и установленным диагнозом МАЖБП; пациент с ЯК и недифференцированным гепатитом, у которого при проспективном обследовании был подтверждён overlap-синдром. Фиброз печени лёгкой степени выявлен у одного пациента с ЯК и ПСХ (6%).

У всех четырёх пациентов в дебюте заболевания наблюдалось повышение уровней печеночных маркеров более чем в 3 раза от верхней границы нормы; на момент включения в исследование у пациента с МАЖБП показатели цитолиза и холестаза были в пределах референсных значений.

5.2 Результаты рентгеновской компьютерной томографии органов брюшной полости у детей с ВЗК

Анализ данных РКТ органов брюшной полости был выполнен у 19 пациентов (n= 6 с ЯК, n=13 – БК). Изменения в анализах крови в виде синдрома цитолиза и холестаза на момент включения отмечались у трёх детей с ЯК.

Проанализированы размеры и структура паренхиматозных органов, а также количественные показатели их плотности на нативных изображениях, измеренные в единицах Хаунсфилда. Также были оценены данные о состоянии желчевыводящих путей, желчного пузыря и сосудистой системы.

Частота выявленных изменений не демонстрировала значимых различий в зависимости от диагноза ВЗК, фазы активности и длительности заболевания.

Увеличение размеров печени по данным РКТ отмечалось с сопоставимой частотой у пациентов с ЯК и БК (всего у 52% пациентов, n=10); спленомегалия отмечалась у 3 человек (16%). Билиарный сладж и конкременты по данным РКТ не выявлялись.

Расширение Вирсунгова протока было выявлено у двух пациентов с ЯК (33%), при этом у них отмечалось увеличение размеров и умеренная неоднородность паренхимы поджелудочной железы.

Измерение плотности печени проводилось в трёх стандартных контрольных точках; полученные результаты не имели значимых различий, в связи с чем за итоговую величину плотности принималось среднее значение всех измерений. Пороговым значением для диагностики стеатоза считалось снижение плотности печени ≤ 48 единиц Хаунсфилда.

Снижение плотности печени, соответствующее критериям стеатоза, отмечалось у трёх пациентов с БК (16%), во всех случаях оно сочеталось с умеренным увеличением размеров печени. У двух пациентов разница между плотностью печени и селезёнки составляла менее 10 НУ, что соответствует критериям умеренного стеатоза печени.

Два пациента с выявленным стеатозом печени находились в активной фазе БК, длительность заболевания варьировала от 7 до 119 месяцев. На момент включения у данных детей не отмечалось повышения маркеров цитолиза и холестаза. Согласно данным анамнеза, эпизоды цитолиза и холестаза ранее регистрировались только в одном случае.

На момент включения в исследование два пациента получали препараты 5-АСК в форме гранул, два пациента – стероидную терапию в пероральной форме. Один пациент находился на ГИБТ и одновременно получал длительную стероидную терапию по поводу АИГ в течение 35 месяцев на момент включения.

Среди десяти пациентов с увеличением размеров печени по данным РКТ повышение печеночных маркеров отмечалось лишь в двух случаях.

Частота выявленных изменений по данным РКТ не имела значимых различий в зависимости от повышения печеночных ферментов, а также наличия установленной гепатобилиарной патологии.

5.3 Результаты магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости у детей с ВЗК

Анализ данных МРТ органов брюшной полости был проведен у 23 пациентов (ЯК = 17, БК = 6). У 48% (11/23) детей на момент включения в исследование отмечались изменения лабораторных показателей: цитолиз в сочетании с холестазом – у 19 человек, изолированный цитолиз – у одного пациента.

Увеличение размеров печени по данным МРТ выявлено у большинства обследованных пациентов (82,6%, n=19). Косвенные признаки стеатоза печени (включающие неоднородность структуры, наличие перипортальных и

периваскулярных включений, а также изменение интенсивности сигнала на T1-взвешенных изображениях) отмечались у 60% пациентов (n=14). Увеличение размеров селезёнки выявлено у 69% (n=16) детей; за исключением двух случаев оно сочеталось с гепатомегалией.

По данным МР-холангиографии, проведенной у всех пациентов с целью оценки состояния внутри- и внепеченочных желчных протоков, нарушения архитектоники желчевыводящих путей в виде деформаций с чередованием расширенных и суженных участков отмечалось 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 ультразвуковом исследовании.

Согласно результатам оценки показателей по индексу PSIL, критериям стеатоза печени соответствовали 61,5% (8/13) обследованных 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. Средние значения индекса PSIL были сопоставимы при ЯК и БК.

При отсутствии статистически значимых различий прослеживалась тенденция к более высоким медианным значениям индекса PSIL у пациентов с нарушениями нутритивного статуса, а также в неактивной фазе ВЗК (таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Показатель PSIL в зависимости от диагноза ВЗК, фазы заболевания и нутритивного статуса

Категории		n	PSIL, % Me [IQR]	p
Диагноз	ЯК	10	13,07 [1,4; 28,1]	0,865
	БК	3	14,6 [7,45; 27,85]	
Фаза ВЗК	Активная	9	3,2 [0,3; 31,3]	0,352
	Неактивная	4	16,25 [13,01; 23,7]	
Нутритивный статус	Норма	3	3,2 [1,75; 10,55]	0,505
	БЭН	7	14,6 [4,28; 33,9]	
	Избыток массы тела	3	18,5 [9,65; 29,8]	

У пациентов с признаками стеатоза печени лёгкой степени (n=4) в 50% случаев отмечалось повышение маркеров цитолиза и холестаза в дебюте заболевания; на момент включения в исследование оно сохранялось у одного пациента с ПСХ. У двух пациентов данной подгруппы по результатам обследования был диагностирован ПСХ; у остальных двух – изолированный стеатоз печени.

У всех пациентов с выявленным стеатозом умеренной и тяжелой степени (n=4) в дебюте заболевания также выявлялось повышение уровня печеночных ферментов. На момент включения в исследование нормализация показателей отмечалась лишь у одного пациента с overlap-синдромом, находившегося на длительной стероидной терапии более двух лет; у остальных сохранялись признаки цитолиза и холестаза. В двух из четырёх случаев пациенты наблюдались с диагнозом «недифференцированный гепатит».

Косвенные признаки фиброза печени по данным МРТ выявлены у трёх пациентов с аутоиммунными формами гепатобилиарной патологии. У 2/3 пациентов наличие фиброза было подтверждено данными транзитной эластографии.

Для анализа частоты выявления признаков стеатоза печени во всей выборке при наличии у одного пациента данных как РКТ, так и МРТ, учитывались результаты только одного исследования. Таким образом, на основании совокупной количественной оценки по данным РКТ и МРТ признаки стеатоза печени были выявлены у 36% (n=10/28) обследованных пациентов, в том числе у 6 детей с ЯК, и у 4 – с БК. Медиана возраста пациентов составила 12,5 [7,5; 16,0] лет, медиана длительности заболевания – 38,0 [8,2; 78,2] месяцев; различий между группами с наличием и отсутствием стеатоза по данным параметрам не выявлено.

У 60% пациентов, имевших признаки стеатоза печени по данным лучевых методов исследования, не отмечалось повышения уровней маркеров цитолиза и холестаза. Группы с наличием и отсутствием признаков стеатоза не различались по показателям липидного обмена и частоте нарушений нутритивного статуса (БЭН и

избыточной массе тела), установленных по данным антропометрии. Статистически значимых различий показателя PSIL в зависимости от вида проводимой терапии не выявлено. Однако у пациентов, получавших ранее курсы стероидной терапии, отмечались более высокие медианные значения PSIL (24,9 [13,95; 33,75] против 8,25 [0,8; 17,9]%, $p > 0,05$). Аналогичная картина отмечалась у пациентов, находившихся на ГИБТ: медианные значения составили 27,85 [21,23; 34,48] против 8,25 [0,55; 24,90]% у пациентов без ГИБТ ($p > 0,05$). Учитывая малый объем подгрупп, данные результаты носят описательный характер.

Как было показано ранее, у пациентов со стеатозом печени отмечались более высокие значения 5'-нуклеотидазы ($p = 0,018$). В то же время в данной группе не выявлено различий уровней рутинных маркёров цитолиза и холестаза, показателей липидного обмена и глюкозы, а также холинэстеразы.

При сравнении показателей УЗИ в зависимости от наличия признаков стеатоза печени установлено, что увеличение размеров печени чаще отмечалось у пациентов со стеатозом (60% против 11%, $p = 0,011$). По остальным параметрам УЗИ значимых различий не получено.

У пациентов с диагностированным стеатозом печени можно условно выделить три клиничко-патогенетических варианта, или фенотипа в зависимости от преобладающего фактора риска: 1) дети с аутоиммунным поражением печени – 40% ($n = 4$); 2) ребенок с классическими метаболическими факторами риска жировой болезни печени (10%, $n = 1$); 3) дети с наличием ВЗК-ассоциированных факторов риска, включая БЭН и саркопению (50%, $n = 5$).

Вместе с тем в группе с аутоиммунным поражением печени также отмечалось наличие дополнительных факторов риска, включая БЭН и саркопению ($n = 2$), дислипидемию ($n = 2$) и избыток массы тела ($n = 1$). У пациента с МАЖБП во второй группе отмечались признаки саркопении по данным биоимпедансометрии. В третьей группе в двух случаях отмечались признаки дислипидемии. Таким образом, при условном разделении пациентов в зависимости от ведущего фактора

риска сохраняется перекрёстное влияние других факторов, что отражает полиэтиологичный характер формирования стеатоза печени при ВЗК. Несмотря на это, предложенное разделение на фенотипы позволяет выделить дополнительные факторы формирования стеатоза печени у пациентов с ВЗК.

Для оценки диагностической значимости уровня 5'НТ в выявлении стеатоза печени был проведен ROC-анализ (рисунок 5.1). Площадь под кривой (AUC) составила 0,822 (95% ДИ: 0,624-1,000, $p=0,018$).

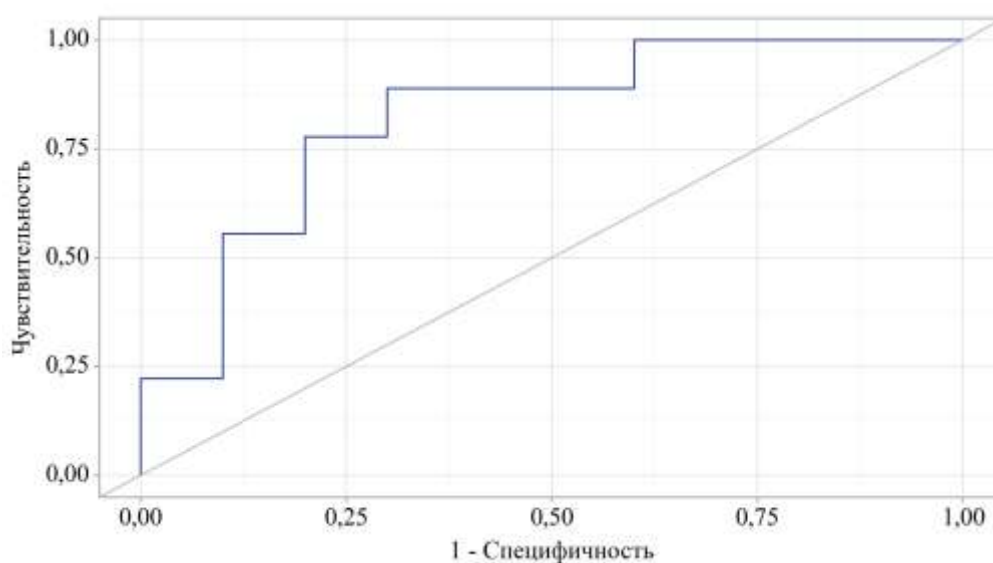


Рисунок 5.1 – ROC-кривая, характеризующая диагностическую значимость 5'-нуклеотидазы для выявления стеатоза печени

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.

Таким образом, структурные изменения гепатобилиарной системы, выявляемые у пациентов с ВЗК с помощью инструментальных методов, зачастую не сопровождаются клиническими проявлениями и повышением рутинных лабораторных маркеров поражения печени. Частота их выявления не зависела от

длительности и тяжести заболевания, что указывает на возможность формирования данных изменений уже на ранних стадиях ВЗК.

Критериям стеатоза печени, выявленного с помощью лучевых методов диагностики, соответствовали 36% пациентов, что согласуется с данными современной литературы. Более высокие значения индекса PSIL отмечались у пациентов с нарушениями нутритивного статуса, а также у детей, получавших стероидную или биологическую терапию. Полученные данные позволяют предположить возможное влияние метаболических и медикаментозных факторов на формирование жировой инфильтрации печени.

Повышение уровня 5'-нуклеотидазы у пациентов со стеатозом, вероятно, отражает ранние структурные изменения печени, не сопровождающиеся повышением рутинных маркёров цитолиза и холестаза. Проведённый ROC-анализ подтвердил её дискриминационную способность в выявлении стеатоза, что позволяет рассматривать 5'-нуклеотидазу в качестве потенциального чувствительного маркёра ранних изменений печени.

ГЛАВА 6 НУТРИТИВНЫЙ СТАТУС И СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ВЗК

6.1 Результаты анализа компонентного состава тела у детей с ВЗК

Снижение мышечной массы (саркопения) и избыточное накопление жировой массы рассматриваются как потенциально значимые факторы риска формирования стеатоза печени. С учетом высокой распространенности нарушений нутритивного статуса у детей с ВЗК, была проведена его углубленная оценка с анализом компонентного состава тела методом биоимпедансометрии (n=107, 72 пациента – с ЯК, 35 – с БК). Наиболее частыми нарушениями у детей с ВЗК являлись дефицит тощей массы (48,6%, n=52/107) и активной клеточной массы (63,6%, n=68/107). Дефицит мышечной массы выявлен у 22,4% пациентов (n=24/107). Частота выявленных нарушений была сопоставимой при ЯК и БК. Достоверных различий данных показателей между группами с наличием и отсутствием ГБП выявлено не было (рисунок 6.1).

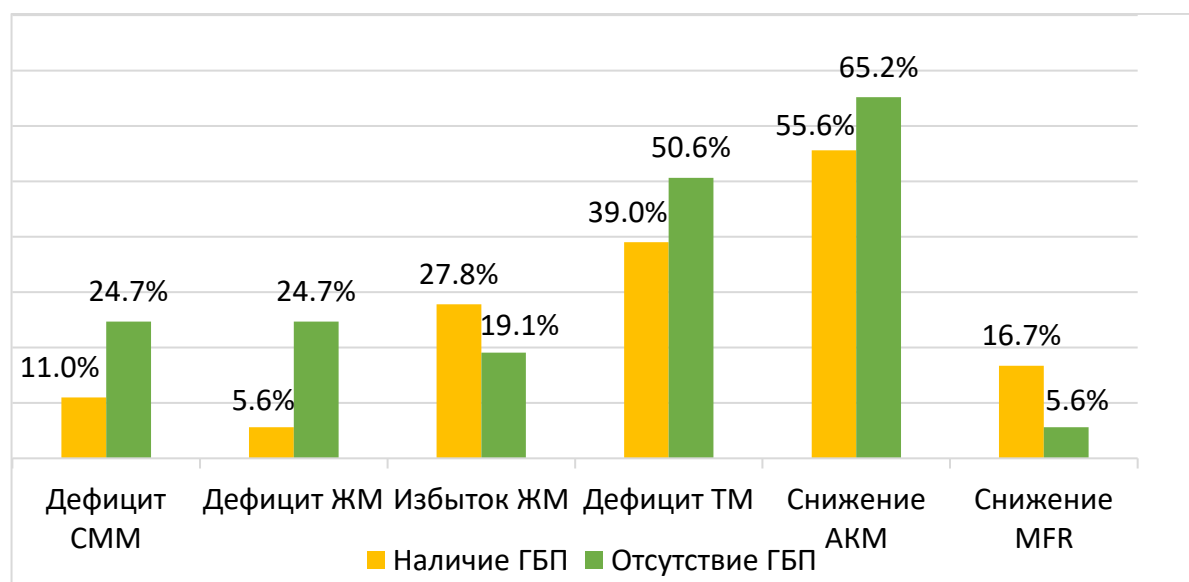


Рисунок 6.1 – Частота нарушений компонентного состава тела у пациентов с ВЗК в зависимости от наличия гепатобилиарной патологии

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

У 16,7% пациентов с гепатобилиарной патологией отмечалось снижение индекса MFR, ассоциированного с риском саркопенического ожирения, а также тенденция к более частому выявлению избытка жировой массы, однако статистически значимых различий установить не удалось.

При сравнении биохимических показателей в зависимости от параметров компонентного состава тела выявлено достоверное снижение уровня сывороточной холинэстеразы у пациентов с дефицитом тощей массы ($p=0,003$). Кроме того, концентрация холинэстеразы была статистически значимо ниже у детей с выраженным снижением фазового угла (ФУ) $<4,4^\circ$: медиана составила 4826,5 [4335,5; 6178,5] Ед/л против 7608,0 [6872,0; 8205,0] Ед/л при нормальных значениях ФУ ($p=0,013$). Полученные данные позволяют предположить, что холинэстераза может рассматриваться как чувствительный маркер белково-энергетической недостаточности у детей с ВЗК.

При анализе лабораторных маркёров поражения печени в зависимости от показателей биоимпедансометрии в группах ЯК и БК были установлены статистически значимые различия, преимущественно в группе ЯК.

У пациентов с ЯК и дефицитом жировой массы уровни 5'-нуклеотидазы и холинэстеразы были статистически значимо ниже по сравнению с пациентами с нормальными показателями жировой массы ($p=0,016$ и $p=0,046$ соответственно) (рисунок 6.2). Уровень холинэстеразы был также статистически значимо ниже в группе с дефицитом тощей массы по сравнению с нормой ($p=0,020$).

При избытке жировой массы отмечались более высокие значения 5'-нуклеотидазы по сравнению с группой с дефицитом ЖМ ($p=0,026$).

Поскольку 5'НТ не отражает количество общей жировой массы и обладает высокой специфичностью в отношении поражения печени, выявленные особенности могут указывать на ранние структурные изменения печени в виде стеатоза.

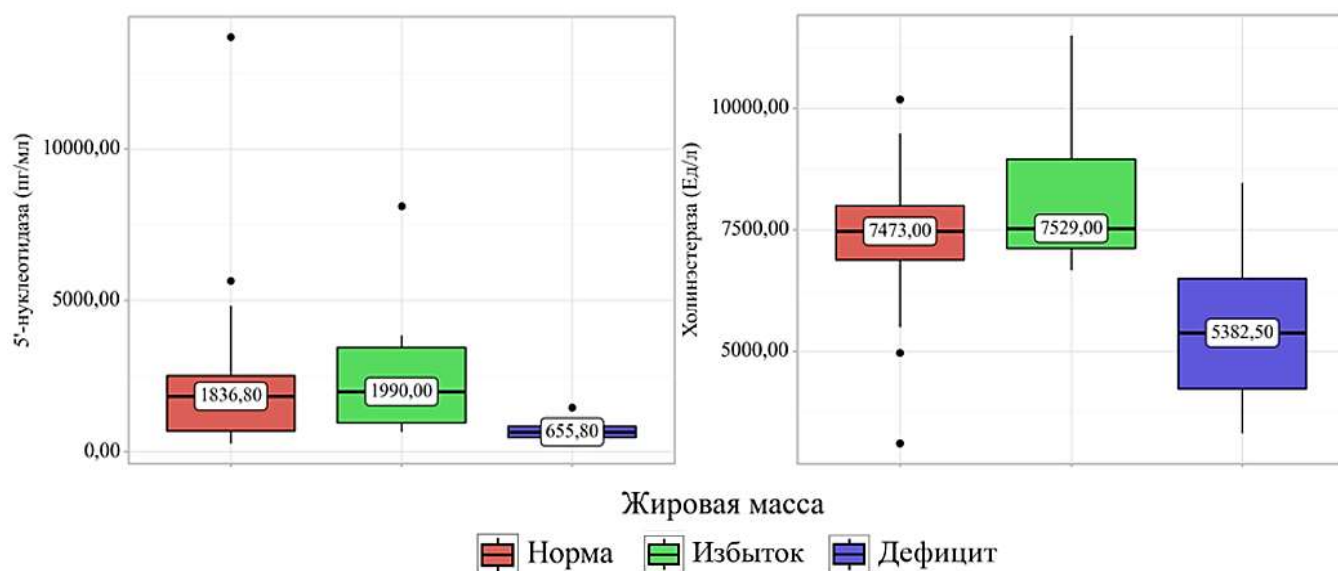


Рисунок 6.2 – Концентрация 5'-нуклеотидазы и холинэстеразы в зависимости от изменений жировой массы по данным биоимпедансометрии

При анализе показателей компонентного состава тела в зависимости от изменений, выявленных по данным ультразвукового исследования, установлено, что у пациентов с гепатомегалией в структуре нутритивных нарушений преобладал избыток жировой массы и реже наблюдался дефицит тощей массы (таблица 6.1). Кроме того, в данной группе статистически значимо чаще регистрировалось снижение индекса MFR. Выявленные по данным УЗИ изменения печени могут быть ассоциированы с влиянием метаболических факторов и нарушениями компонентного состава тела.

Таблица 6.1 – Изменения показателей компонентного состава тела в зависимости от увеличения размеров печени по данным УЗИ

Показатели	Категории	УЗИ: Размеры печени				p
		Увеличение, n=18		Норма, n=89		
		n	%	n	%	
Доля АКМ, %	Норма	6	33,3	48	53,9	0,246
	Снижение	11	61,1	39	43,8	
	Повышение	1	5,6	2	2,2	
СММ, кг	Норма	15	83,3	68	76,4	0,758
	Дефицит	3	16,7	21	23,6	
ТМ, кг	Норма	14	77,8	41	46,1	0,019
	Дефицит	4	22,2	48	53,9	

Продолжение таблицы 6.1

Показатели	Категории	УЗИ: Размеры печени				p
		Увеличение, n=18		Норма, n=89		
		n	%	n	%	
ЖМ, кг	Норма ¹	9	50	53	59,6	p²⁻³=0,010
	Избыток ²	8	44,4	14	15,7	
	Дефицит ³	1	5,6	22	24,7	
ФУ°	Норма	11	61,1	57	64	0,963
	Ниже нормы (4,4-5,4)	5	27,8	22	24,7	
	Существенно ниже нормы (<4,4)	2	11,1	10	11,2	
АКМ, кг	Норма	8	44,4	31	34,8	0,436
	Снижение	10	55,6	58	65,2	
MFR	Норма	12	66,7	87	97,8	< 0,001
	Снижение	6	33,3	2	2,2	

Примечание – АКМ – активная клеточная масса, ЖМ – жировая масса, ТМ – тощая масса, СММ – скелетно-мышечная масса, ФУ – фазовый угол, MFR – соотношение СММ к ЖМ

Был проведен анализ индекса PSIL в зависимости от показателей компонентного состава тела. Индекс имел тенденцию к снижению при дефиците СММ, дефиците АКМ и снижении индекса MFR ($p > 0,05$). Также были выявлены обратные связи умеренной силы между PSIL, СММ и ТМ, однако они не достигли статистической значимости.

6.2 Саркопения и гепатобилиарная патология у детей с ВЗК

У 36 детей была проведена оценка объема мышечной массы по данным лучевых методов диагностики. Критерием саркопении считалось снижение z-score суммы площади больших поясничных мышц tPMA менее -2.

По результатам оценки данных РКТ и МРТ саркопения была выявлена у 61% (22/36) обследованных пациентов, с сопоставимой частотой при ЯК и БК. Исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту ($p > 0,05$). Частота выявления саркопении не зависела от длительности заболевания и количества обострений.

Снижение tPMA чаще регистрировалось в активную фазу ВЗК, в дебюте и при рецидиве ($p < 0,05$) (таблица 6.2).

Таблица 6.2 – 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]	

У пациентов с БЭН отмечались более низкие значения z-score tPMA (таблица 6.3).

Таблица 6.3 – Показатель tPMA в зависимости от нарушений нутритивного статуса по данным антропометрии

Категории		n	tPMA, мм ² Me [IQR]	p	z-score tPMA Me [IQR]	p
БЭН	Наличие	19	1070,0 [630,0; 1520,0]	0,751	-2,48 [-3,28; -2,00]	0,032
	Отсутствие	17	1020,0 [930,0; 1350,0]		-1,86 [-2,41; -1,17]	
Избыток массы тела	Наличие	5	1350,0 [990,0; 1660,0]	0,177	-1,55 [-2,21; -1,31]	0,104
	Отсутствие	31	1020,0 [750,0; 1345,0]		-2,41 [-3,00; -1,55]	

Снижение tPMA отмечалось у 50% (n=6) пациентов с нормальными антропометрическими показателями; у 73,3% (n=14) - с БЭН и у 40% (n=2) детей с избыточной массой тела.

При сравнении tPMA с данными компонентного состава тела выявлено снижение показателя у 43% пациентов с избытком ЖМ и у 80% - с дефицитом ЖМ. У пациентов со снижением фазового угла менее $4,4^\circ$ отмечались достоверно более низкие значения z-score tPMA: $-3,70 [-3,73; -2,92]$ против $-2,04 [-2,40; -1,35]$ в группе с нормальными значениями ФУ, $p=0,031$. Также были выявлены более низкие медианные значения tPMA при снижении АКМ: $930,0 [690,0; 1195,0]$ мм² против $1340,0 [1027,5; 1670,0]$ мм², $p=0,047$.

Фазовый угол является интегральным показателем состояния клеточной массы и целостности клеточных мембран. Активная клеточная масса – показатель метаболически активного объема безжировой ткани, её уменьшение свидетельствует о снижении мышечного пула белка и развитии саркопении или белково-энергетической недостаточности. Выявленные изменения отражают параллельное снижение объема скелетно-мышечной массы и её функциональной активности, что является характерным для саркопении.

Выявлена прямая корреляционная связь высокой тесноты по шкале Чеддока между tPMA и СММ ($\rho=0,720$, $p<0,001$). Кроме того, выявлены связи заметной тесноты между tPMA и объемом тощей и активной клеточной массы ($\rho=0,694$ и $0,693$ соответственно, $p<0,05$). Таким образом, показатель tPMA может рассматриваться как объективный маркер снижения мышечной массы у детей с ВЗК.

Для интегральной оценки саркопении были объединены данные, полученные с помощью биоимпедансометрии и лучевых методов диагностики. Так, в группу саркопении вошли пациенты, имевшие один из признаков: снижение z-score tPMA <-2 либо снижение MFR менее возрастной нормы. При формировании выборки из анализа были исключены дублирующие результаты. Таким образом, группу саркопении составили 28 человек.

Совокупная частота саркопении по результатам биоимпедансометрии и лучевых методов диагностики во всей выборке составила 22% ($n=28/128$ обследованных пациентов), с сопоставимой частотой в группе ЯК (57%, $n=16$) и БК (43%, $n=12$). Саркопения чаще выявлялась у пациентов с ВЗК с сопутствующей

гепатобилиарной патологией (включая аутоиммунные формы и установленный стеатоз печени по данным лучевых методов диагностики), $p=0,004$ (рисунок 6.3).

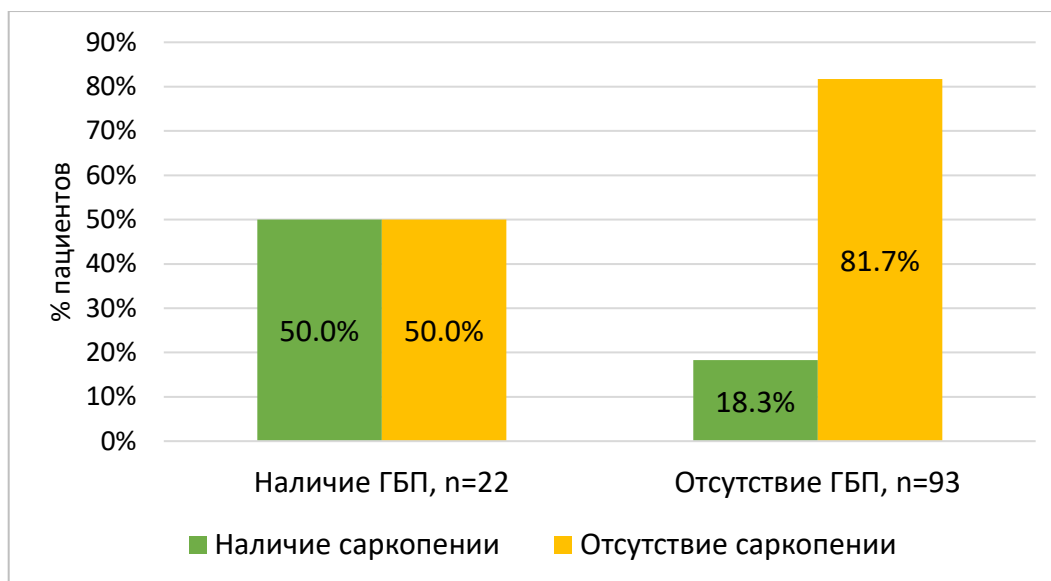


Рисунок 6.3 – Частота саркопении у детей с ВЗК в зависимости от наличия гепатобилиарной патологии

Таким образом, нарушения нутритивного статуса, в частности, снижение скелетно-мышечной и активной клеточной массы, а также избыток жировой массы по данным анализа компонентного состава тела, широко распространены у детей с ВЗК.

Анализ показателей биоимпедансометрии и tPMA показал их тесную взаимосвязь, что позволяет рассматривать tPMA как дополнительный инструмент комплексной оценки саркопении у детей с ВЗК. Снижение скелетно-мышечной массы сопровождалось уменьшением активной клеточной массы и фазового угла – косвенных показателей функционального состояния мышечной ткани; в совокупности эти изменения отражают наличие саркопении.

Саркопения выявлена у 22% пациентов обследованной выборки, с сопоставимой частотой при ЯК и БК. Снижение объема мышечной массы чаще наблюдалось в активную фазу заболевания и при тяжёлом течении ВЗК. У пациентов с сопутствующей гепатобилиарной патологией, включая стеатоз печени, саркопения выявлялась статистически значимо чаще.

Уровень сывороточной холинэстеразы коррелировал с тощей массой и показателем фазового угла, что позволяет рассматривать холинэстеразу как дополнительный маркер нутритивной недостаточности у детей с ВЗК.

У пациентов с избытком жировой массы были выявлены статистически значимо более высокие значения 5'-нуклеотидазы, что может отражать ранние структурные изменения печени в виде стеатоза.

Выявленные закономерности подчеркивают роль нарушений нутритивного статуса в формировании гепатобилиарной патологии у детей с ВЗК, в частности, жировой болезни печени, как у пациентов с избыточной массой тела, так и при наличии белково-энергетической недостаточности и саркопении.

ГЛАВА 7 ДИНАМИКА СОСТОЯНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА (ПРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Целью проспективной части исследования являлась оценка динамики показателей состояния гепатобилиарной системы в трёх временных точках: в дебюте заболевания, на момент включения в поперечное исследование и при последующем проспективном наблюдении.

В проспективную часть исследования был включён 91 из 128 ранее включенных детей (71%): 61 пациент – с язвенным колитом (67%), 30 – с болезнью Крона (33%). Медиана длительности наблюдения составила 19,0 [12,0; 30,0] месяцев от момента включения и 35,0 [23,0; 62,5] месяцев от дебюта заболевания.

На момент проспективного наблюдения большинство пациентов с БК (86,7%, n=26), и более половины с ЯК (52,5%, n=32) находились в стадии ремиссии (p<0,001). Медианные значения активности заболевания по шкалам PUCAI и PCDAI были максимальными в дебюте заболевания и достоверно снижались при дальнейшем наблюдении (p <0,001 в обеих группах).

У пациентов с ЯК значимой динамики локализации поражения не выявлено: тотальный колит преобладал как в дебюте (50,6%), так и при последующем наблюдении (63,3%). В группе БК отмечалось увеличение доли илеоколита с 63,4% до 76,6%. В дебюте заболевания преобладала воспалительная форма (58,5%), которая оставалась ведущей (43,3%), однако одновременно отмечалось увеличение доли свищевых форм БК (36,7% против 27,9%). Частота перианального поражения значимо не изменялась.

7.1 Динамика состояния гепатобилиарной системы

На момент проспективного этапа исследования клинические признаки поражения гепатобилиарной системы отмечались у 4% пациентов (n=4/91), что сопоставимо с частотой их выявления на этапе поперечного исследования.

Увеличение размеров печени и кожный зуд отмечался у пациентов с ПСХ (n=3), иктеричность склер – у одного пациента с циррозом печени.

При анализе динамики показателей клинического анализа крови статистически значимых различий между группами с наличием и отсутствием ГБП не выявлено. В обеих группах при динамическом наблюдении отмечалось статистически значимое снижение частоты повышения уровня СОЭ: с 63% до 26% в группе без ГБП и с 80% до 46,7% у детей с ГБП ($p < 0,05$). Аналогичная динамика отмечалась в отношении анемии: её частота снизилась с 55% до 14,3% в группе без ГБП ($p < 0,001$) и с 59% до 18,2% в группе с ГБП ($p = 0,017$).

Случаев тромбоцитопении в группе пациентов с ГБП на протяжении всего периода наблюдения не регистрировалось.

Среди пациентов, вошедших в проспективную часть исследования (n=91), повышение маркеров цитолиза и холестаза выявлено у 13% (n=12), преимущественно у детей с язвенным колитом (91%, n=11). Сходная картина наблюдалась как в дебюте заболевания, так и на этапе поперечного исследования. У девяти пациентов в межгоспитальный период (между моментом включения и проспективным этапом) наблюдалось повышение уровней маркеров цитолиза и холестаза не менее чем до 1,5 верхней границы нормы, в отдельных случаях – до 3-х верхних границ нормы.

Из 23 пациентов с ранее установленной органической гепатобилиарной патологией в проспективное наблюдение вошли 17 человек (13 – с ЯК, 4 – с БК). В ходе динамического наблюдения у пяти пациентов с ЯК, наблюдавшихся с диагнозом «недифференцированный гепатит», были верифицированы аутоиммунные формы поражения печени: ПСХ (n=3) и overlap-синдром (n=2). У всех пациентов этой группы признаки поражения печени отмечались уже в дебюте заболевания и сопровождались выраженным синдромом цитолиза и холестаза (до 5 норм). В трёх случаях признаки поражения печени предшествовали клинической манифестации ВЗК.

На момент включения увеличение размеров печени при физикальном осмотре выявлялось у четырёх из пяти пациентов. На фоне проводимой терапии

препаратами из группы гепатопротекторов выраженность синдрома цитолиза и холестаза уменьшалась, у одного ребёнка показатели нормализовались.

У трёх пациентов по данным ультразвукового исследования также отмечалось увеличение размеров печени, по данным МРТ был выявлен стеатоз печени умеренной степени. При дальнейшем исследовании у данных пациентов установлен фиброз печени по данным транзистентной эластографии. Следует отметить, что патогномичный для ПСХ симптом «чётки и бусы» при МР-холангиографии на момент включения был выявлен лишь у одного пациента данной группы, что подчеркивает сложности ранней дифференциальной диагностики данного заболевания.

Медиана возраста манифестации гепатобилиарной патологии в данной группе пациентов составила 6,5 [6,0; 9,2] лет. Медиана сроков верификации диагноза аутоиммунной гепатобилиарной патологии с момента манифестации составила 31,0 [12,5; 54,0] месяцев.

По результатам динамического наблюдения органическая гепатобилиарная патология была выявлена у 18,6% пациентов (n=17/91). Её частота не имела значимых различий в зависимости от пола и диагноза ВЗК.

Аутоиммунные формы поражения печени составили 65% случаев (n=11), в 36% (n=4) они сочетались с признаками стеатоза печени. Недифференцированный гепатит был установлен у 3/17 пациентов (18%).

У одного ребёнка с ЯК был диагностирован цирроз печени, сформировавшийся в исходе холестатического гепатита неизвестной этиологии; пациент погиб вследствие тяжёлого рецидива ЯК на фоне отсутствия комплаентности к терапии. У одного ребёнка с ПСХ также при проспективном исследовании диагностирован цирроз печени с формированием портальной гипертензии.

У трёх пациентов (2 – с ЯК, 1- с БК) при проспективном наблюдении впервые выявлен изолированный синдром цитолиза лёгкой и умеренной степени без установленной этиологии. Все пациенты находились в клинической ремиссии и получали базисную терапию препаратами 5-АСК (при БК – в гранулированной

форме); двое детей также получали азатиоприн. Длительность терапии на момент выявления отклонений в обоих случаях составляла 13 месяцев.

При анализе динамики тяжести течения ВЗК в зависимости от наличия аутоиммунной гепатобилиарной патологии установлено, что у пациентов с ЯК отмечалось более лёгкое течение заболевания, особенно в дебюте заболевания ($p < 0,001$).

Показатели общего белка и альбумина, С-реактивного белка и показателей липидного обмена у пациентов с ГБП не имели достоверных внутригрупповых различий при наблюдении в динамике.

Учитывая наличие сочетанных форм гепатобилиарной патологии, анализ динамики уровней АЛТ, АСТ, ГГТ и ЩФ для групп с аутоиммунным поражением и стеатозом печени проводился отдельно. Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту.

У пациентов с аутоиммунной гепатобилиарной патологией наиболее высокие значения маркеров цитолиза и холестаза отмечались в дебюте заболевания и постепенно снижались при последующем наблюдении. Достоверных различий показателей не выявлено, вероятно, в связи с широкой индивидуальной вариабельностью показателей у пациентов данной группы (таблица 7.1).

Таблица 7.1 – Динамика маркеров цитолиза и холестаза у пациентов с аутоиммунной гепатобилиарной патологией

Показатели	Этапы наблюдения			p
	Дебют заболевания ¹	Момент включения ²	Проспективное наблюдение ³	
	Me [IQR]			
АЛТ, Е/л	245,0 [74,0; 338,7]	154,5 [21,0; 208,5]	67,0 [17,5; 146,3]	0,794
АСТ, Е/л	108,5 [46,7; 260,2]	78,5 [34,0; 155,7]	35,5 [25,2; 95,0]	0,332
ГГТ, Е/л	234,5 [180,7; 416,7]	197,5 [57,7; 494,2]	161,0 [95,5; 203,0]	0,250
ЩФ, Е/л	318,0 [211; 486,0]	390,0 [176,0; 723,0]	343,0 [180,0; 457,0]	0,053

В группе пациентов со стеатозом печени, установленным на основании данных лучевых методов исследования, не отмечалось достоверных различий показателей в зависимости от этапа наблюдения.

В исследуемой выборке также выделена группа пациентов с изолированным стеатозом печени ($n=5$), у данных пациентов повышение маркеров цитолиза и холестаза не регистрировалось ни на момент включения в поперечное исследование, ни при последующем наблюдении.

При анализе динамики показателей коагулограммы частота выявляемых отклонений не имела достоверных различий между группами с наличием и отсутствием ГБП. Частота повышения фибриногена у всех пациентов имела тенденцию к снижению (с 29% до 12%, $p=0,006$).

Гепатомегалия по данным ультразвукового исследования выявлялась лишь у части пациентов с ГБП: в дебюте заболевания – у 43,5% ($n=10/23$), на момент включения – у 60,8% ($n=14/23$), при проспективном наблюдении – у 35,2% ($n=6/17$).

У пациентов с гепатобилиарной патологией чаще выявлялась неоднородность структуры и повышение эхогенности паренхимы печени на всех этапах наблюдения ($p<0,05$). Вместе с тем у пациентов с со стеатозом печени частота выявления данных изменений не отличалась от группы без ГБП как на момент включения, так и при проспективном исследовании. Таким образом, возможности рутинного ультразвукового исследования в выявлении гепатобилиарной патологии, в частности стеатоза печени, у детей с ВЗК были ограниченными.

У части пациентов увеличение размеров печени отмечалось при отсутствии других признаков поражения гепатобилиарной системы: частота выявления составила 6,9% в дебюте заболевания, 9,7% на момент включения и 8,3% при дальнейшем наблюдении.

Билиарный сладж диагностирован у 17,6% ($n=16$) пациентов; в 43,8% случаев ($n=7$) он выявлялся на фоне органической патологии печени, преимущественно при аутоиммунных формах поражения ($p=0,016$). Частота выявления билиарного сладжа была сопоставимой на всех этапах наблюдения.

На фоне проводимой терапии у большинства пациентов отмечалась положительная динамика лабораторных маркеров поражения печени. Случаев лекарственного поражения печени в исследуемой выборке не зарегистрировано.

На этапе проспективного наблюдения доля пациентов, получающих ГИБТ, увеличилась с 12,5% (n=16/128) на момент включения до 32% (n=29/91) при проспективном наблюдении. Инфликсимаб получали 16 пациентов (n=2 с ЯК, n=14 с БК), адалимумаб – 8 (n=1 с ЯК, n=7 с БК), ведолизумаб – 5 (n=4 с ЯК, n=1 с БК). Смена препарата ГИБТ проводилась в связи с утратой эффективности у четырёх пациентов, в одном случае – дважды.

При анализе динамики маркеров цитолиза и холестаза у пациентов, получавших ГИБТ на проспективном этапе, достоверных изменений выявлено не было.

Таким образом, по результатам проспективного наблюдения органическая гепатобилиарная патология была выявлена у 18,6% пациентов с ВЗК. В её структуре преобладали аутоиммунные формы поражения печени (65%), более чем в трети случаев они сочетались со стеатозом печени.

Установлено, что у пациентов с аутоиммунной гепатобилиарной патологией признаки поражения печени выявлялись уже в дебюте заболевания. При этом медиана срока верификации диагноза превышала 2 года, что свидетельствует о трудностях её своевременной диагностики.

При изолированном стеатозе печени биохимические показатели оставались в пределах нормы на всех этапах наблюдения.

Полученные данные обосновывают необходимость регулярного динамического мониторинга состояния печени у пациентов с ВЗК, в том числе при достижении длительной клинической ремиссии основного заболевания.

7.2 Оценка факторов риска поражения гепатобилиарной системы у детей с ВЗК

Для выявления факторов риска развития гепатобилиарной патологии у детей с ВЗК был проведён регрессионный анализ, включавший оценку возможных предикторов стеатоза печени. Значимым фактором являлся возраст пациента на момент дебюта ВЗК: более раннее начало заболевания ассоциировалось с повышением значения индекса PSIL (%), отражающего степень жировой инфильтрации печени. Длительность заболевания подобной зависимости не демонстрировала.

Построена линейная регрессионная модель зависимости индекса PSIL (%) от возраста дебюта ВЗК. Полученная модель описывается уравнением:

$$Y \text{ PSIL, \%} = 42,788 - 2,982 \times X \text{ возраст дебюта,} \quad (3)$$

где Y – величина PSIL (%),

X – возраст дебюта заболевания (полных лет).

Увеличение возраста дебюта на 1 год сопровождалось снижением индекса PSIL на 2,98%. Полученная регрессионная модель статистически значима ($p=0,002$), характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,774$, что соответствует высокой тесноте связи по шкале Чеддока и объясняет 60% наблюдаемой дисперсии индекса PSIL.

Показатель tPMA демонстрировал отрицательную связь с индексом PSIL, однако она не достигла статистической значимости, вероятно, в связи с ограниченным числом пациентов, обследованных с применением лучевых методов диагностики.

Для оценки роли компонентного состава тела в развитии стеатоза печени была построена модель линейной регрессии, характеризующая зависимость выраженности стеатоза печени (PSIL, %) от количества скелетно-мышечной массы по данным биоимпедансометрии. Однако после внесения поправки на возраст статистическая значимость была нивелирована.

В качестве альтернативы для построения модели был использован показатель доли скелетно-мышечной массы (%), измеренной методом биоимпедансометрии, не требующей учета возраста пациента в качестве конфаундера. После внесения поправки на пол модель сохраняла статистическую значимость. Полученная зависимость описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y \text{ PSIL, \%} = 84,852 - 1,318 \times X \text{ Доля СММ,} \quad (4)$$

где X – Доля скелетно-мышечной массы, %

Увеличение доли скелетно-мышечной массы на 1% сопровождалось снижением индекса PSIL на 1,318%. Полученная регрессионная модель была статистически значима ($p=0,020$), характеризовалась коэффициентом корреляции $r_{xy} = 0,660$ (заметная теснота связи по шкале Чеддока) и объясняла 43,5% наблюдаемой дисперсии PSIL.

Полученные данные демонстрируют наличие обратной зависимости между количеством скелетно-мышечной массы и выраженностью жировой инфильтрации печени. Это позволяет рассматривать снижение мышечной массы как потенциальный фактор риска развития стеатоза печени у детей с ВЗК.

7.3 Клинические примеры

Клинический пример №1

Пациентка К., 16 лет, наблюдается с диагнозом «Язвенный колит, проктит, умеренная степень тяжести, гормонозависимый вариант, непрерывно-рецидивирующее течение. Состояние после субтотальной колэктомии, наложения илеостомы». На момент включения в исследование длительность заболевания от момента дебюта составила шесть лет. С начала манифестации отмечалась тотальная форма поражения с тяжелым течением и частыми рецидивами. Базисная терапия (препараты 5-АСК в пероральной и ректальной форме, азатиоприн) оказалась неэффективна, с целью купирования обострений неоднократно назначалась системная терапия глюкокортикостероидами, в связи с чем инициирована ГИБТ (инфликсимаб). Однако через 8 месяцев после начала ГИБТ развился тяжелый рецидив заболевания с множественными перфорациями сигмовидной и нисходящей ободочной кишки, проведена субтотальная колэктомия с резекцией сальника и наложением илеостомы. В связи с сохранением участка прямой кишки на момент включения пациентка продолжала получать препарат 5-АСК в ректальной форме.

После проведенной операции у девочки отмечался стремительный набор массы тела; на момент включения ИМТ=27,5 кг/м², z-score ИМТ/возраст составил 1,56. При физикальном осмотре симптомы гепатобилиарной патологии не выявлялись. По данным анамнеза, ранее у пациентки было отмечено нарушение толерантности к глюкозе; показатели липидного обмена были в пределах нормы. Выявлено повышение уровня сывороточной холинэстеразы, отражающее выявленные метаболические нарушения. Изменений в биохимическом анализе крови в виде цитолиза и холестаза в анамнезе и на момент включения не отмечалось. По данным УЗИ органов брюшной полости выявлено умеренное увеличение размеров печени, периваскулярные уплотнения по ходу портальной вены.

При проведении биоимпедансометрии было выявлено выраженное повышение количества жировой массы (рисунок 7.1), индекс MFR составил 0,6, что соответствует критериям саркопенического ожирения.

В связи с сохраняющимся воспалением в культе прямой кишки для оценки послеоперационной картины на момент включения была выполнена МРТ органов брюшной полости. По данным исследования отмечалось увеличение размеров печени с признаками перипортального стеатоза, а также конкременты в просвете желчного пузыря, которые ранее не визуализировались при ультразвуковом исследовании. Расчетный индекс PSIL составил 18,5%, что соответствует критериям стеатоза печени лёгкой степени. Также по данным МРТ была выявлена саркопения: значение z-score tPMA составило -2,36 (рисунок 7.2).

Базовые данные		Прибор N 2279		Rc1_50=362.3 Rc2_50=329.3 (Om)		
Дата обследования	08.10.2021 9:15:16	Сопрот. (акт. на 5 и 50 кГц, реакт. на 50 кГц), Ом		785 / 717 / 75		
Возраст, лет / Пол	16 Ж	Фазовый угол (50 кГц), град.		5.94		
Рост, см / Вес, кг	167 / 75.0	Клеточная жидкость / Минеральная масса тела, кг		18.1 / 2.59		
Окр. талии / Окр. бедер, см	85 / 108	Основной обмен, ккал/сут.		1355		
Состав тела						
Индекс массы тела	26.9	18.2	24.3	98	127%	
Жировая масса (кг), нормированная по росту	31.2	9.6	16.7	98	237%	
Тощая масса (кг)	43.8	36.3	55.9	77	94%	
Активная клеточная масса (кг)	23.4	19.0	29.8	66	95%	
Доля активной клеточной массы (%)	53.5	50.0	55.0	24	101%	
Скелетно-мышечная масса (кг)	19.4	16.0	22.3	53	101%	
Доля скелетно-мышечной массы (%)	44.3	45.5	51.4	7	91%	
Удельный основной обмен (ккал/кв.м/сут.)	744.7	777.2	910.0	5	88%	
Общая жидкость (кг)	32.0	26.6	41.7	77	94%	
Внеклеточная жидкость (кг)	14.0	11.8	15.5	79	103%	
Соотношение талии / бедер	0.79	0.68	0.78	88	107%	
Классификация по проценту жировой массы (окрепшие)	41.6	13.0	18.8	24.7	30.5	
		Истощение	Фитнес-стандарт	Норма	Избыточный вес	Ожирение

Рисунок 7.1 – Протокол биоимпедансометрии у пациентки с язвенным колитом, 16 лет

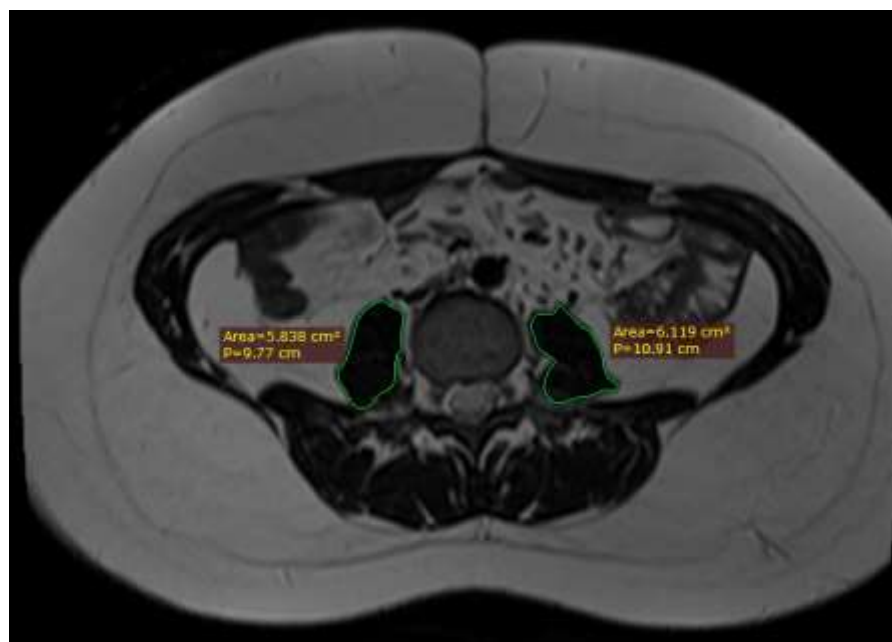


Рисунок 7.2 – Данные МРТ органов брюшной полости у пациентки с ЯК.
Отмечены границы больших поясничных мышц

Таким образом, данный клинический пример иллюстрирует сочетание нескольких факторов риска прогрессирования стеатоза печени у пациента с ЯК: как метаболических (избыточная масса тела, нарушение углеводного обмена), так и ассоциированных с ВЗК (саркопения, обширная резекция кишечника в анамнезе, неоднократное назначение курсов глюкокортикоидной терапии).

Клинический пример № 2.

Пациент А., 14 лет. Дебют язвенного колита произошел в возрасте 12 лет и характеризовался умеренно тяжелым течением и тотальной формой поражения. Уже на момент манифестации кишечных симптомов были выявлены повышенные значения АЛТ до 347 Е/л и АСТ до 92 Е/л; уровень билирубина был в пределах нормы; данные об уровне ГГТ и ЩФ в медицинской документации отсутствовали. При объективном осмотре симптомов поражения гепатобилиарной системы не выявлено. По данным УЗИ отмечалось увеличение размеров печени с выраженными периваскулярными уплотнениями по ходу портальной вены, заподозрен жировой гепатоз. В процессе обследования были исключены вирусные гепатиты, дефицит α -1 антитрипсина, болезнь Вильсона-Коновалова,

аутоиммунный гепатит. С учетом наличия у пациента экзогенно-конституционального ожирения (ИМТ = 27,7 кг/м², z-score ИМТ/возраст = 2,27), выявленные изменения со стороны печени были расценены как метаболически ассоциированная жировая болезнь печени. По данным проведенной биоимпедансометрии (рисунок 7.3) было выявлено выраженное увеличение количества жировой массы, индекс MFR составил 0,82, что соответствует критериям саркопенического ожирения.

На фоне базисной терапии препаратом 5-АСК была достигнута клиническая ремиссия ЯК. Также во время госпитализации назначалась гепатопротекторная терапия (адеметионин), уровни АЛТ и АСТ снизились до 52 Е/л и 33 Е/л соответственно.

Базовые данные		Прибор N 2279		Rs1_50=364.1	Rs2_50=388.0 (Dx)
Дата обследования	29.09.2020 8:20:31	Сопротив. (акт. на 5 и 50 кГц, реакт. на 50 кГц), Ом		731 / 638 / 74	
Возраст, лет / Пол	14 М	Фазовый угол (50 кГц), град.		6.59	
Рост, см / Вес, кг	169 / 79.0	Клеточная жидкость / Минеральная масса тела, кг		20.4 / 2.76	
Окр. талия / Окр. бедер, см	91 / 104	Основной обмен, ккал/сут.		1480	
Состав тела					
Индекс массы тела	169	21.7	27.7	94	143%
Жировая масса (кг), нормированная по росту	6.8	13.5	30.6	99	302%
Тощая масса (кг)	40.6	48.4	61.9	77	94%
Активная клеточная масса (кг)	22.4	27.4	34.0	77	97%
Доля активной клеточной массы (%)	53.0	56.6	55.0	70	101%
Скелетно-мышечная масса (кг)	20.3	25.1	29.0	54	102%
Доля скелетно-мышечной массы (%)	51.9	53.4	53.6	7	93%
Удельный основной обмен (ккал/кв.м/сут.)	828.0	787.3	953.4	4	88%
Общая жидкость (кг)	29.8	35.4	45.1	77	95%
Внеклеточная жидкость (кг)	13.2	15.0	16.1	78	102%
Соотношение талия / бедра	0.75	0.88	0.88	87	109%
Классификация по проценту жировой массы (акцент)	10.6	14.5	20.1	24.1	38.8
	Истощение	Фитнес-стандарт	Норма	Избыточный вес	Ожирение

Рисунок 7.3 – Протокол биоимпедансометрии у пациента 14 лет с ЯК

Пациент выписан с улучшением клинико-лабораторных показателей, на контрольное обследование в течение следующих двух лет не являлся.

Спустя 22 месяца после дебюта заболевания мальчик стал отмечать выраженный зуд кожных покровов, при амбулаторном обследовании отмечалось повышение АЛТ до 125 Е/л, ЩФ – до 300 Е/л, общего билирубина до 17,4 ммоль/л; на фоне симптоматической терапии отмечал временное улучшение. При госпитализации в отделение через 5 месяцев отмечалось выраженное повышение общего и прямого билирубина до 144,6 ммоль/л и до 128 ммоль/л соответственно. При этом уровни АЛТ, АСТ, ГГТ оставались в пределах нормальных значений. По данным транзientной эластографии жёсткость паренхимы печени составила 11,6 кПа, что соответствует 3 стадии фиброза по шкале METAVIR.

По данным МРТ органов брюшной полости с МР-холангиографией выявлено диффузное изменение структуры печени с наличием перипортального стеатоза. Отмечено резкое сужение диаметра общего печеночного протока, множественные мелкие участки сегментарных сужений правого и левого печеночных протоков (рисунок 7.4).



Рисунок 7.4 – Данные МР-холангиографии пациента с ЯК и ПСХ, 16 лет

Показатель z-score tPMA составил -2,21, что соответствует критерию саркопении (рисунок 7.5).

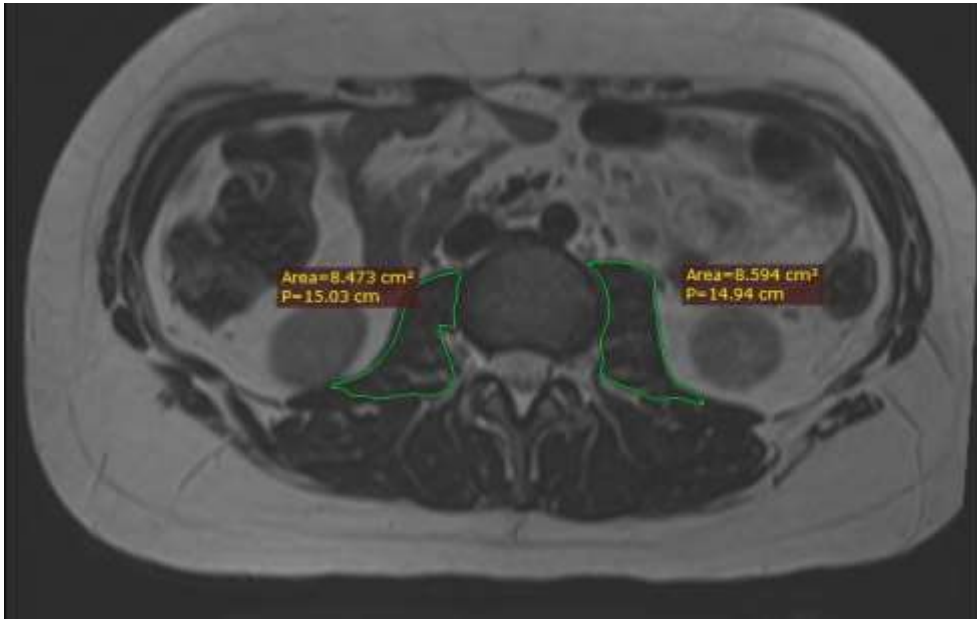


Рисунок 7.5 – Данные МРТ органов брюшной полости у пациента с ЯК и ПСХ. Отмечены границы больших поясничных мышц

Таким образом, у данного пациента с ЯК диагностировано сочетание ПСХ и МАЖБП. Отмечалось волнообразное течение заболевания, при этом ЯК протекал в лёгкой форме, что типично для фенотипа «ПСХ-ЯК». Обращает на себя внимание отсутствие типичных изменений биохимических маркеров холестаза, за исключением уровня билирубина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гепатобилиарная патология является одной из наиболее распространенных форм внекишечных проявлений при воспалительных заболеваниях кишечника, её частота может достигать 40-50% как при язвенном колите, так и при болезни Крона. Структура поражения гепатобилиарной системы при ВЗК гетерогенна и включает нозологические формы с различными патогенетическими механизмами: аутоиммунные формы поражения (аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный холангит), жировую болезнь печени, а также лекарственно-индуцированное поражение печени и функциональные расстройства билиарного тракта. Жировая болезнь печени является одной из наиболее частых форм гепатобилиарной патологии при ВЗК и выявляется у 30-40% пациентов, однако нередко остаётся недиагностированной. [56, 71, 105].

Органическая гепатобилиарная патология при ВЗК способна оказывать существенное влияние как на течение основного заболевания, так и на его долгосрочный прогноз. У пациентов с аутоиммунными формами поражения гепатобилиарной системы (в частности, при ПСХ) часто отмечается более лёгкое клиническое течение ВЗК. В то же время прогрессирующее поражение печени с формированием фиброза и цирроза, а также повышенный риск развития колоректального рака и холангиокарциномы становятся ведущей причиной осложнений и смертности в данной группе пациентов [17, 63, 112].

Наличие жировой болезни печени у пациентов с ВЗК ассоциировано с увеличением частоты госпитализаций, снижением эффективности терапии, а также повышением риска лекарственной гепатотоксичности [77, 78, 135]. Кроме того, жировая болезнь печени может сочетаться с другими формами гепатобилиарной патологии, утяжеляя их течение [80, 127].

У пациентов с ВЗК отмечается более высокая распространённость жировой болезни печени по сравнению с общей популяцией [106]. При этом, согласно современным данным, стеатоз печени у данной категории пациентов может формироваться независимо от «классических» метаболических факторов риска,

характерных для МАЖБП [45, 60]. К дополнительным факторам риска развития жировой болезни печени при ВЗК относят особенности проводимой терапии, рецидивирующее течение заболевания, перенесённые оперативные вмешательства на кишечнике, а также изменения кишечной микробиоты и нарушение оси «кишечник-печень». Кроме того, одним из потенциальных и недостаточно изученных факторов риска развития жировой болезни печени у детей с ВЗК является саркопения, которая может выявляться как при белково-энергетической недостаточности и избыточной массе тела, так и при нормальных антропометрических показателях [22, 70, 121, 128].

Гепатобилиарная патология, ассоциированная с ВЗК, в ряде случаев предшествует клинической манифестации ВЗК и может быть выявлена в любой момент заболевания [48, 134].

Дифференциальная диагностика гепатобилиарной патологии у детей с ВЗК представляет сложную задачу, поскольку поражение печени нередко длительно протекает субклинически или сопровождается неспецифическими симптомами, что затрудняет верификацию диагноза на ранних стадиях. Кроме того, на сегодняшний день отсутствуют стандартизованные подходы к диагностике гепатобилиарной патологии у детей с ВЗК, в особенности, жировой болезни печени. В связи с этим данные о её распространённости существенно варьируют в зависимости от применяемых диагностических методов.

Таким образом, актуальными направлениями исследования гепатобилиарной патологии у детей с ВЗК является изучение распространённости и факторов риска жировой болезни печени, а также разработка и внедрение неинвазивных диагностических маркеров, включающих лабораторные и инструментальные методы раннего выявления структурных изменений печени.

Целью исследования являлась оптимизация диагностики гепатобилиарной патологии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника.

Исследование состояло из трёх основных этапов: ретроспективного исследования, направленного на анализ проявлений гепатобилиарной патологии в дебюте ВЗК; поперечного аналитического исследования – для оценки состояния

гепатобилиарной системы с использованием дополнительных лабораторно-инструментальных методов; и проспективного исследования – для изучения состояния гепатобилиарной патологии в динамике при дальнейшем наблюдении.

В исследование вошли 128 пациентов детей в возрасте от 2 до 18 лет с болезнью Крона (n=43) и язвенным колитом (n=85). Медиана возраста на момент дебюта составила 12 лет [7,5; 14,0] при ЯК и 13 лет [9,0; 15,0] при БК. У всех пациентов были оценены данные клинического осмотра и результаты лабораторно-инструментальных исследований.

По результатам ретроспективного исследования установлено, что клинические проявления со стороны гепатобилиарной системы отмечались у 6% (n=8) пациентов. Синдром цитолиза на момент дебюта ВЗК выявлялся у 14% (n=18) обследованных пациентов, преимущественно в группе ЯК, и в большинстве случаев (89%) сочетался с повышением уровня маркеров холестаза. Выявленные изменения не зависели от степени воспалительной активности ВЗК; при ЯК синдром цитолиза чаще отмечался у пациентов с лёгким течением заболевания (p=0,019). При дальнейшем наблюдении у 44% (n=8/18) пациентов, имевших изменения лабораторных маркеров в дебюте заболевания, были диагностированы аутоиммунные формы поражения гепатобилиарной системы.

Признаки поражения ГБС предшествовали манифестации ВЗК в 28% (n=5/18) случаев; у 39% (n=7/18) пациентов отмечались одновременно с появлением кишечных симптомов, у 33% (n=6/18) - развивались после дебюта ВЗК (медиана 6,5 [5,25; 16,7] месяцев; максимум – 20 месяцев после постановки диагноза ВЗК. Полученные результаты согласуются с данными о том, что гепатобилиарная патология при ВЗК может быть выявлена на любом этапе заболевания и нередко опережает манифестацию ВЗК [75].

У 44% (n=8/18) пациентов с наличием синдрома цитолиза и холестаза в дебюте заболевания был установлен диагноз «недифференцированный гепатит»; в одном случае (5%) повышенные уровни ферментов были ассоциированы с проводимой терапией. Нарушений функционального состояния печени –

признаков гипокоагуляции, нарушения белково-синтетической функции в дебюте заболевания не отмечалось.

Таким образом, течение гепатобилиарной патологии в дебюте ВЗК носило преимущественно субклинический характер. Полученные результаты подчеркивают необходимость комплексной оценки состояния гепатобилиарной системы уже на этапе верификации диагноза ВЗК, независимо от наличия клинических симптомов.

По результатам поперечного исследования частота органической гепатобилиарной патологии составила 18% (n=23/128). В структуре поражения печени преобладали аутоиммунные формы поражения, составив 60% (n=14/18).

Клинические симптомы поражения гепатобилиарной системы (иктеричность склер, увеличение размеров печени) на момент включения наблюдались у 5,5% (n=7/128) пациентов, в то время как повышение маркеров поражения печени отмечалось у 12,5% (n=16).

Воспалительная активность не оказывала значимого влияния на показатели состояния гепатобилиарной системы. Были выявлены статистически значимые обратные корреляционные связи слабой тесноты между уровнем фекального кальпротектина и уровнем АЛТ ($\rho = -0,230$; $p=0,010$), АСТ ($\rho = -0,240$; $p=0,007$) и ЩФ ($\rho = -0,257$; $p=0,005$). Характер и степень выраженности повышения рутинных лабораторных маркеров цитолиза и холестаза не зависели от стадии и длительности ВЗК, частоты обострений и возраста пациентов.

Таким образом, проведение регулярного мониторинга состояния гепатобилиарной системы показано у всех пациентов с ВЗК как в активную стадию заболевания, так и в период ремиссии, независимо от степени тяжести и длительности заболевания.

Для своевременной диагностики аутоиммунных форм поражения гепатобилиарной системы при ВЗК регулярный скрининг имеет принципиальное значение. При данном сочетании наблюдается относительно более лёгкое клиническое течение ВЗК, при этом выраженность кишечных симптомов зачастую не отражает истинную эндоскопическую и гистологическую активность

заболевания [43, 63, 112]. По результатам настоящего исследования у пациентов с аутоиммунной гепатобилиарной патологией также отмечалось более лёгкое течение язвенного колита, что согласуется с литературными данными. Малосимптомное течение может способствовать выпадению таких пациентов из динамического наблюдения и, как следствие, к позднему выявлению прогрессирующего поражения печени с формированием фиброза и цирроза.

Поскольку рутинные маркеры цитолиза и холестаза недостаточно информативны для раннего выявления субклинического поражения печени (в том числе, стеатоза), у части пациентов при включении в исследование дополнительно оценивались уровни холинэстеразы и 5'-нуклеотидазы в сыворотке крови.

Сывороточная холинэстераза (бутирилхолинэстераза) – фермент, синтезирующийся в гепатоцитах и отражающий состояние белково-синтетической функции печени. По данным литературы, повышение активности ХЭ может указывать на формирование стеатоза печени на фоне метаболических факторов риска [44, 49]. Снижение концентрации ХЭ является ранним и чувствительным индикатором нарушения синтетической функции печени и предшествует снижению уровня альбумина [27].

Повышение уровня ХЭ отмечалось лишь у одного пациента со стеатозом печени и метаболическими факторами риска. У 9,2% обследованных пациентов ($n=6/65$) зарегистрировано снижение ХЭ, не связанное с повышением маркеров цитолиза и холестаза. Снижение уровня ХЭ ассоциировалось с высоким уровнем маркеров воспалительной активности ($p<0,05$); были выявлены обратные корреляции с СОЭ ($\rho=-0,286$, $p=0,021$) и СРБ ($\rho=-0,291$, $p=0,019$).

Уровень ХЭ был достоверно ниже в группе детей с гипоальбуминемией ($p<0,001$). Снижение уровня ХЭ также ассоциировалось с наличием белково-энергетической недостаточности ($p=0,007$), с дефицитом жировой ($p=0,016$) и тощей массы ($p=0,020$), снижением фазового угла по данным биоимпедансометрии ($p=0,013$).

У пациентов с гипохолестеринемией ($ХС < 3$ ммоль/л) концентрация ХЭ также была статистически значимо ниже по сравнению с группой с нормальным

уровнем ХС ($p < 0,001$). Между уровнями ХС и ХЭ установлена прямая корреляционная связь умеренной тесноты ($\rho = 0,323$, $p = 0,013$).

Таким образом, ХЭ может рассматриваться не только как показатель синтетической функции печени, но и как косвенный маркер нутритивного дефицита и воспалительной активности у детей с ВЗК.

Экто-5'-нуклеотидаза (CD 73) - фермент, обладающий высокой специфичностью к поражению печени. Благодаря преимущественной локализации на канальцевых мембранах гепатоцитов 5'-нуклеотидаза традиционно рассматривалась как чувствительный маркер холестатического повреждения печени. Однако согласно данным современных исследований (Shi H. и соавт., 2023), повышение активности 5'-нуклеотидазы может также ассоциироваться с формированием стеатоза печени, что обусловлено её участием в регуляции липидного обмена, а также иммунных и воспалительных процессов в гепатоцитах [30].

По результатам исследования у пациентов с аутоиммунными формами гепатобилиарной патологии, характеризующимися сочетанием гепатоцеллюлярного и холестатического поражения, уровень сывороточной 5'-нуклеотидазы был статистически значимо выше по сравнению с пациентами без аутоиммунного поражения ГБС: медиана составила 3651,6 [2539,5; 7415,2] пг/мл против 763,5 [518,2; 1849,5] пг/мл ($p = 0,004$).

В группе пациентов со стеатозом печени, не сопровождающимся повышением рутинных лабораторных маркеров цитолиза и холестаза, также отмечалось статистически значимое повышение уровня 5'-нуклеотидазы: 4224,0 [1990,0; 8479,0] пг/мл против 1776,6 [369,5; 1933,7] пг/мл ($p = 0,018$). По результатам ROC-анализа установлено, что 5'-нуклеотидаза обладает диагностической ценностью для выявления стеатоза печени (AUC 0,822; $p = 0,018$). Оптимальный порог составил 1903,8 пг/мл при чувствительности 88,9% и специфичности 70%.

Таким образом, уровень 5'-нуклеотидазы может служить перспективным маркером для ранней диагностики структурных изменений печени, связанных как с холестатическими, так и с гепатоцеллюлярными механизмами поражения.

Установлена прямая корреляционная связь между концентрацией 5'-нуклеотидазы и уровнями общего холестерина и ЛПНП ($\rho=0,314$ и $\rho=0,364$ соответственно, $p<0,05$). У пациентов с повышенными значениями ЛПНП концентрация фермента была статистически значимо выше: 2516,7 [1848,6; 7139,2] пг/мл против 897,6 [612,1; 2231,6] пг/мл ($p=0,020$). Выявленная ассоциация может отражать метаболические нарушения при начальных структурных изменениях печени.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости входит в стандарт первичной диагностики при ЯК и БК. Однако, несмотря на широкую доступность, чувствительность метода для выявления стеатоза печени остаётся низкой, особенно при лёгкой и умеренной степени жировой инфильтрации с поражением менее 30% гепатоцитов [94].

Наиболее часто выявляемыми изменениями по данным УЗИ являлись: периваскулярные уплотнения по ходу внутрипеченочных желчных протоков (16%, $n=21$), увеличение размеров печени (16%, $n=21$), билиарный сладж (12,5%, $n=16$). Данные изменения наблюдались с сопоставимой частотой в группах ЯК и БК и не зависели от фазы активности и степени тяжести заболевания. Гепатомегалия статистически значимо чаще выявлялась у детей с избытком жировой массы по данным биоимпедансометрии по сравнению с пациентами с нормальными и сниженными её значениями (36,4% против 11,8%, $p=0,011$).

У двух из трёх пациентов с тяжелым стеатозом печени (индекс PSIL $>30\%$) при ультразвуковом исследовании отмечалась повышенная эхогенность паренхимы печени, в то время как у остальных пациентов со стеатозом изменения по данным УЗИ не выявлены. Полученные результаты согласуются с данными о низкой чувствительности стандартного ультразвукового исследования в выявлении стеатоза лёгкой и умеренной степени.

Для оценки прогрессирования гепатобилиарной патологии у части пациентов ($n=15$) была проведена эластография печени сдвиговой волной. Согласно современным рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL, 2024), данный метод обладает высокой диагностической точностью для

оценки фиброза печени [42]. В исследуемой выборке у детей с аутоиммунной гепатобилиарной патологией показатели жёсткости печени были статистически значимо выше ($p=0,038$). У 20% обследованных пациентов ($n=3$) выявлены признаки умеренного и выраженного фиброза печени по шкале METAVIR, у одного пациента (6%) – фиброза лёгкой степени.

Рентгеновская компьютерная томография брюшной полости не является стандартным методом диагностики стеатоза печени у детей в связи с лучевой нагрузкой, однако при ВЗК данный метод нередко используется при подозрении на свищевую форму БК и для оценки послеоперационных осложнений. Нативные изображения РКТ органов брюшной полости позволяют оценить косвенные признаки жировой инфильтрации печени, а также провести оценку саркопении путём измерения площади поясничных мышц [35, 72, 121, 143].

РКТ была выполнена по различным показаниям у 15% пациентов из всей выборки ($n=19$). Увеличение размеров печени выявлялось у 52% ($n=10$) пациентов, частота была сопоставимой в группах ЯК и БК. Среди детей данной группы повышение уровня печеночных маркеров отмечалось лишь в двух случаях (10,5%).

Критериям умеренного стеатоза печени соответствовали 16% ($n=3$) обследованных пациентов с БК, при этом на момент включения у них не отмечалось повышения маркеров цитолиза и холестаза.

По данным литературы, наиболее точным неинвазивным методом количественной оценки стеатоза печени является магнитно-резонансная томография с определением протонной плотности жира (MPT-PDFF). В ряде исследований была показана высокая степень корреляции данного показателя с результатами гистологического исследования биоптатов печени [31, 73, 82, 96, 133]. Однако доступность данного метода ограничена, в связи с чем для количественной оценки стеатоза печени в исследовании использовался модифицированный метод Диксона с ручным подсчетом процента потери интенсивности сигнала (индекс PSIL), отражающего долю жировой инфильтрации печени [113, 131].

По результатам анализа данных МРТ (n=23), выполненной на момент включения в исследование, у большинства пациентов (82%, n=19) отмечалось увеличение размеров печени, а также косвенные признаки стеатоза - неоднородность структуры и периваскулярные уплотнения (60%, n=14).

У двух пациентов с ЯК диагностирован холелитиаз, носивший бессимптомный характер и не диагностированный ранее при ультразвуковом исследовании. Нарушения архитектоники желчевыводящих путей по данным МР-холангиографии были выявлены у 30% (n=7/23) пациентов.

Критериям стеатоза печени по данным МРТ (индекс PSIL >5%) соответствовали 61,5% обследованных пациентов (n=8/13), большую часть (75%, n=6) составили пациенты с ЯК.

Проведена совокупная оценка частоты стеатоза печени по данным РКТ и МРТ (n=28), дублирующие данные при этом были исключены. Стеатоз печени выявлен у 36% обследованных пациентов (n=10/28), включая 6 детей с ЯК и 4 – с БК. Установленная частота согласуется с данными современной литературы, согласно которым распространённость стеатоза печени и МАЖБП при ВЗК может достигать 30-40% [71, 76, 105].

У пациентов со стеатозом выявлялись различные факторы риска жировой болезни печени, которые позволяют условно выделить три клинико-патогенетических варианта, или фенотипа: 1) стеатоз при аутоиммунном поражении печени (40%, n=4); 2) метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (10%, n=1); 3) стеатоз, обусловленный ВЗК-ассоциированными факторами риска, включая белково-энергетическую недостаточность и саркопению (50%, n=5). При этом у части пациентов отмечалось перекрёстное влияние различных факторов риска, что отражает полиэтиологичный характер стеатоза печени при ВЗК. Выделение клинических фенотипов на основании ведущего фактора риска может быть перспективным подходом для оптимизации ранней диагностики жировой болезни печени.

Учитывая появление новых данных о саркопении как факторе риска развития жировой болезни печени вне классических метаболических факторов риска,

углубленная оценка состояния нутритивного статуса у детей с ВЗК приобретает дополнительную значимость. Согласно данным современных исследований, распространенность саркопении у детей с ВЗК остаётся недостаточно изученной и варьирует в зависимости от применяемых методов диагностики; у взрослых пациентов она может составлять до 35% [121, 128, 129].

С целью оценки влияния нарушений компонентного состава тела и саркопении на состояние гепатобилиарной системы у детей с ВЗК была проведена углубленная оценка нутритивного статуса с использованием биоимпедансометрии (n=107) и лучевых методов диагностики.

По данным биоимпедансометрии, наиболее частыми нарушениями компонентного состава тела у детей с ВЗК являлись дефицит тощей массы (48,6%, n=52/107) и активной клеточной массы (63,6%, n=68/107). Дефицит мышечной массы регистрировался примерно у каждого пятого пациента с ВЗК (22,4%, n=24/107). Частота выявленных нарушений была сопоставимой при ЯК и БК. У 16,7% пациентов с гепатобилиарной патологией отмечалось снижение индекса MFR, ассоциированного с саркопеническим ожирением.

В группе пациентов с ЯК и избытком жировой массы концентрация 5'-нуклеотидазы была статистически значимо выше, чем при дефиците ЖМ: медианные значения составили 1990,0 [951,4; 3456,8] пг/мл против 655,8 [476,1; 839,9] пг/мл, (p=0,026). Поскольку концентрация 5'-нуклеотидазы не отражает общее количество жировой массы, выявленные особенности могут указывать на ранние структурные изменения печени при формировании стеатоза.

На основании данных РКТ и МРТ органов брюшной полости была проведена оценка мышечной массы (n=36). Саркопения, определяемая снижением z-score tPMA менее -2, выявлена у 61% обследованных пациентов (n=22) с сопоставимой частотой при ЯК и БК. Более низкие значения tPMA регистрировались в активную фазу ВЗК – в дебюте и при рецидиве заболевания (p=0,004).

Корреляционный анализ показателей биоимпедансометрии и tPMA показал тесную взаимосвязь между tPMA и скелетно-мышечной массой (p=0,720, p<0,001), tPMA и тощей массой (p=0,694, p<0,05), а также с активной клеточной массой

($p=0,693$, $p<0,05$). Выявленные закономерности подтверждают возможность использования показателя tPMA для комплексной оценки саркопении у детей с ВЗК.

При объединении данных биоимпедансометрии и лучевых методов исследования с исключением дублирующих результатов совокупная распространённость саркопении у детей с ВЗК составила 22% ($n=28$), что сопоставимо с литературными данными [121, 128]. Частота саркопении не различалась между пациентами с ЯК и БК; при этом снижение мышечной массы чаще наблюдалось в активную фазу заболевания ($p=0,036$). В группе пациентов с гепатобилиарной патологией, включая аутоиммунные формы и стеатоз печени, саркопении выявлялась чаще (50% против 18,3%, $p=0,004$).

Проведенный регрессионный анализ позволил выявить значимые предикторы формирования стеатоза печени у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Выявлена устойчивая обратная связь между количеством скелетно-мышечной массы и степенью жировой инфильтрации по данным лучевых методов диагностики ($r_{xy} = -0,660$, $p=0,020$). Полученные данные позволяют рассматривать саркопению как потенциальный фактор риска развития стеатоза печени. Также было установлено, что более ранний возраст дебюта ВЗК ассоциирован с большей выраженностью стеатоза ($r_{xy} = -0,774$, $p=0,002$).

Медианы сроков динамического наблюдения составили 19,0 [12,0; 30,0] месяцев от момента включения в исследование и 35,0 [23,0; 62,5] месяцев от дебюта ВЗК. На всех этапах исследования частота клинико-лабораторных признаков поражения гепатобилиарной системы превышала частоту клинических проявлений. При изолированном стеатозе печени рутинные лабораторные показатели оставались в пределах нормы на протяжении всего периода наблюдения.

У пациентов с ЯК и аутоиммунным поражением печени чаще отмечалось лёгкое течение заболевания как в дебюте, так и при дальнейшем наблюдении ($p<0,001$).

По результатам проспективного наблюдения установлено увеличение количества аутоиммунных форм гепатобилиарной патологии за счет уточнения диагноза: у пяти пациентов, длительно наблюдавшихся с диагнозом «недифференцированный гепатит», в дальнейшем были верифицированы первичный склерозирующий холангит (n=3) и overlap-синдром (n=2). У двух пациентов данной группы на момент включения в поперечное исследование также был диагностирован стеатоз печени. Медиана срока верификации диагноза превышала 2 года, при этом первые признаки поражения выявлялись уже в дебюте заболевания, что свидетельствует о трудностях ранней диагностики гепатобилиарной патологии при ВЗК. При анализе исходов гепатобилиарной патологии фиброз печени был диагностирован у 17% (n=4/23) пациентов с аутоиммунным поражением печени; цирроз печени – у 8% (n=2/23).

Таким образом, органическая гепатобилиарная патология выявляется практически у каждого пятого ребенка с ВЗК и может манифестировать уже в дебюте заболевания. В её структуре преобладают аутоиммунные формы поражения, при этом отмечается высокая частота стеатоза печени. Установленные связи между нарушениями нутритивного статуса и стеатозом позволяют рассматривать саркопению как модифицируемый фактор риска развития и прогрессирования гепатобилиарной патологии у детей с ВЗК. Это обосновывает необходимость регулярного мониторинга состояния гепатобилиарной системы, включающего оценку нутритивного статуса и факторов риска стеатоза печени. Такой подход позволяет оптимизировать терапевтическую тактику за счет направленной коррекции модифицируемых факторов риска. В долгосрочной перспективе это может способствовать снижению риска тяжелого поражения печени и улучшению прогноза основного заболевания.

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 ($\rho=0,364$; $p=0,012$).

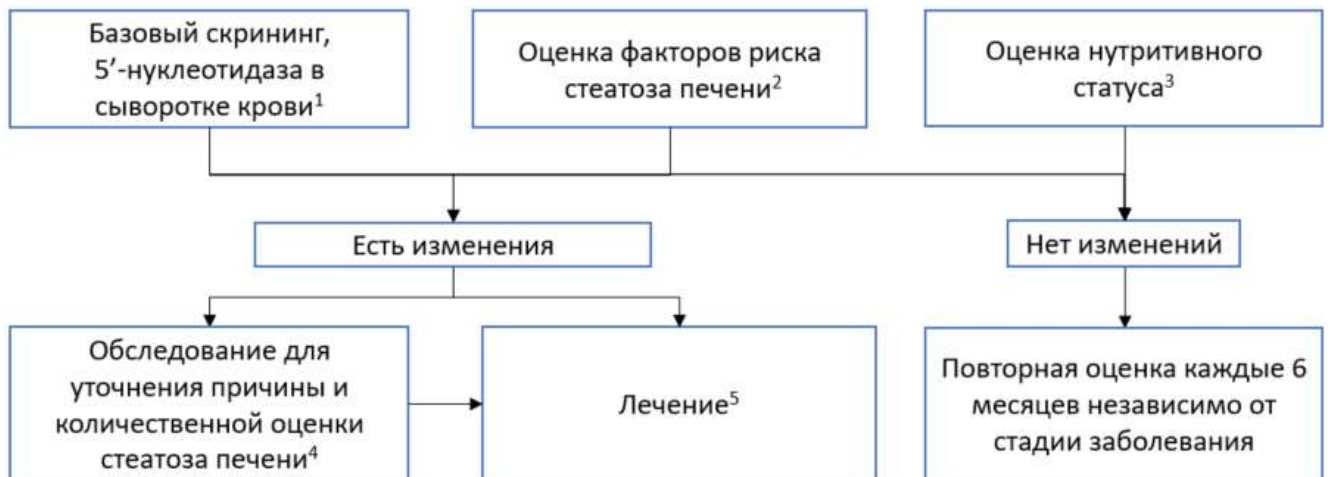
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем детям с воспалительными заболеваниями кишечника рекомендуется проводить скрининг гепатобилиарной патологии не реже одного 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/РКТ 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.

Алгоритм диагностики гепатобилиарной патологии и наблюдения пациентов с ВЗК

На основании проведенного исследования был разработан алгоритм оптимизации диагностики гепатобилиарной патологии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника (рисунок 8). Алгоритм включает оценку метаболических факторов риска стеатоза (согласно диагностическим критериям классического фенотипа МАЖБП, предложенным NASPGHAN), а также независимых ВЗК-ассоциированных факторов жировой болезни печени. В алгоритме используются современные методы диагностики нутритивного статуса, а также чувствительные лабораторные и инструментальные методы для выявления ранних структурных изменений печени.

Применение алгоритма позволяет оптимизировать раннюю диагностику гепатобилиарной патологии (в частности, аутоиммунных форм и жировой болезни печени) и обеспечить своевременную коррекцию модифицируемых факторов риска.



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 холестазе
- Количественную оценку стеатоза: эластометрия печени либо МРТ

⁵ Лечение:

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

Рисунок 8 – Алгоритм оптимизации диагностики гепатобилиарной патологии у пациентов с ВЗК

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Дальнейшее изучение предикторов развития стеатоза печени у детей с ВЗК на расширенных выборках пациентов в условиях многоцентровых исследований;
2. Разработка алгоритмов коррекции нутритивных нарушений и оценка их эффективности у пациентов с ВЗК и сопутствующей гепатобилиарной патологией;
3. Дальнейшее изучение фенотипа жировой болезни печени у пациентов, не имеющих метаболических факторов риска («lean MAFLD») и разработка стандартизованных алгоритмов диагностики МАЖБП у детей с ВЗК;
4. Поиск и валидация новых неинвазивных инструментов раннего выявления поражения гепатобилиарной системы, ориентированных на повышение эффективности дифференциальной диагностики;
5. Изучение механизмов оси «кишечник-печень» и долгосрочного влияния проводимой терапии на состояние печени у пациентов с ВЗК.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АИГ – аутоиммунный гепатит
- АКМ – активная клеточная масса
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспаратаминотрансфераза
- АСХ – аутоиммунный склерозирующий холангит
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- БК – болезнь Крона
- БЭН – белково-энергетическая недостаточность
- ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
- ГБП – гепатобилиарная патология
- ГБС – гепатобилиарная система
- ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза
- ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия
- ГКС – глюкокортикоиды
- ЖМ – жировая масса
- ЖП – желчный пузырь
- ИМТ – индекс массы тела
- ИФА – иммуноферментный анализ
- ЛПВП – липопротеины высокой плотности
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности
- МАЗБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МР-холангиография – магнитно-резонансная холангиография
- ОБ – общий белок
- ПЖ – поджелудочная железа
- ПСХ – первичный склерозирующий холангит
- ПТИ – протромбиновый индекс
- РКТ – рентгеновская компьютерная томография

СММ – скелетно-мышечная масса

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ТВ – тромбиновое время

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФУ – фазовый угол

ХС - холестерин

ХЭ – холинэстераза

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЯК – язвенный колит

5-АСК – 5-аминосалициловая кислота

5'НТ – 5'-нуклеотидаза

ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела

ASCA – антитела к *Saccharomyces cerevisiae*

ЕССО – Европейская организация по изучению болезни Крона и язвенного колита

HU – единица Хаунсфилда

MFR – индекс соотношения мышечной массы к жировой массе

NASPGHAN – Североамериканское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии

PSIL – процент потери интенсивности сигнала печени

PCDAI – индекс воспалительной активности болезни Крона

PUCAI – индекс воспалительной активности язвенного колита

TNF- α – фактор некроза опухоли- α

tPMA – сумма площади больших поясничных мышц

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Болезнь Крона. Федеральные клинические рекомендации 2024 // Рубрикатор клинических рекомендаций: сайт. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/682_2 (дата обращения: 06.01.2026).
2. Возможности оценки плотности печени по данным бесконтрастной компьютерной томографии / А. П. Гончар, В. А. Гомболевский, А. Б. Елизаров [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2020. – Т. 101, № 1. – С. 58-66.
3. Елисеева, Н. Д. Клинико-эпидемиологические особенности язвенного колита у детей Ростовской области / Н. Д. Елисеева, И. В. Панова, С. Х. Домбаян // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2024. – № 221 (1). – С. 126-131.
4. Изучение роли биомаркеров в определении характера течения неалкогольной жировой болезни печени у детей с ожирением / А. М. Лебедева, Е. В. Павловская, М. Э. Багаева [и др.] // Вопросы питания. – 2025. – Т. 94, № 2(558). – С. 85-96.
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. Корниенко Е.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей / Корниенко Е.А. – М.: Прима Принт, 2019. – 228 с.
7. Маев, И. В. А Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени - заболевание XXI века / И. В. Маев, Д. Н. Андреев, Ю. А. Кучерявый // Consilium Medicum. – 2022. – Т. 24, № 5. – С. 325-332.
8. Неалкогольная жировая болезнь печени при ожирении у детей: клиническая характеристика, терапевтические возможности / Е. В. Павловская, Т. В. Строкова, И. Ф. Тин [и др.] // Медицинский оппонент. – 2021. – № 4(16). – С. 46-52.
9. Первичный склерозирующий холангит у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / О. В. Усольцева, А. Н. Сурков, Г. Б. Мовсисян [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 24, № 6. – С. 395-404.
10. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению метаболически ассоциированной жировой болезни печени у детей / А. А. Баранов, Г. В. Волынец,

Н. Н. Власов [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 147-163.

11. Язвенный колит. Федеральные клинические рекомендации 2024 // Рубрикатор клинических рекомендаций: сайт. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/391_3 (дата обращения: 06.01.2026).

12. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement / M. Eslam, P. N. Newsome, S. K. Sarin [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2020. – Vol.73, №1. – P. 202-209.

13. A Quantitative Magnetic Resonance Cholangiopancreatography Metric of Intrahepatic Biliary Dilatation Severity Detects High-Risk Primary Sclerosing Cholangitis / E. A. Selvaraj, A. Ba-Ssalamah, S. Poetter-Lang [et al.] // *Hepatology Communications*. – 2022. – Vol.6, № 4. – P. 795-808.

14. Abnormal Liver Biochemistry Is Common in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Prevalence and Associations / P. L. Valentino, B. M. Feldman, T. D. Walters [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2015. – Vol.21, № 12. – P. 2848-2856.

15. Abnormal liver enzymes: A review for clinicians / M. A. Kalas, L. Chavez, M. Leon [et al.] // *World Journal of Hepatology*. – 2021. – Vol.13, № 11. – P.1688-1698.

16. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury / N. P. Chalasani, P. H. Hayashi, H. L. Bonkovsky [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 109, № 7. – P. 950-966.

17. Adike, A. Primary sclerosing cholangitis in children versus adults: lessons for the clinic / A. Adike, E. J. Carey, K. D. Lindor // *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. – 2018. – Vol. 12, № 10. – P. 1025-1032.

18. An international multidisciplinary consensus on pediatric metabolic dysfunction-associated fatty liver disease / L. Zhang, M. El-Shabrawi, L. A. Baur [et al.] // *Med*. – 2024. – Vol. 5, № 7. – P. 797-815.e2.

19. Anti-TNF α treatment in Crohn's disease: Impact on hepatic steatosis, gut-derived hormones and metabolic status / P. Manka, S. Sydor, N. Wase [et al.] // *Liver International*. – 2021. – Vol. 41, № 11. – P. 2646-2658.

20. Association between butyrylcholinesterase activity and low-grade systemic inflammation / N. Lampón, E. F. Hermida-Cadahia, A. Riveiro, J. C. Tutor // *Annals of Hepatology*. – 2012. – Vol. 11, № 3. – P. 356-363.
21. Association Between MR Elastography Liver Stiffness and Histologic Liver Fibrosis in Children and Young Adults With Autoimmune Liver Disease / J. R. Dillman, A. T. Trout, A. E. Taylor [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. – 2024. – Vol. 223, № 1. – P. e2431108.
22. Association between non-alcoholic fatty liver disease and risk of sarcopenia: a systematic review and meta-analysis / C. Deng, Q. Ou, X. Ou, D. Pan // *BMJ Open*. – 2024. – Vol. 14, № 5. – P. e078933.
23. Biliary disease progression in childhood onset autoimmune liver disease: A 30-year follow-up into adulthood / S. Warner, J. Rajanayagam, E. Russell [et al.] // *JHEP Reports*. – 2024. – Vol. 6, № 2. – P. 100901.
24. Body composition measured by bioelectrical impedance analysis is a viable alternative to magnetic resonance imaging in children with nonalcoholic fatty liver disease / S. Orkin, T. Yodoshi, E. Romantic [et al.] // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. – 2022. – Vol. 46, № 2. – P. 378-384.
25. Bosch, D. E. Primary sclerosing cholangitis is protective against nonalcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel disease / D. E. Bosch, M. M. Yeh // *Human Pathology*. – 2017. – Vol. 69. – P. 55-62.
26. Butyrylcholinesterase and lipid metabolism: Possible dual role in metabolic disorders / L. Furtado-Alle, L. V. Tureck, C. S. de Oliveira [et al.] // *Chemico-Biological Interactions*. – 2023. – Vol. 383. – P. 110680.
27. Butyrylcholinesterase as a prognostic marker: a review of the literature / L. Santarpia, I. Grandone, F. Contaldo, F. Pasanisi // *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. – 2013. – Vol. 4, № 1. – P. 31-39.
28. Butyrylcholinesterase Deficiency Promotes Adipose Tissue Growth and Hepatic Lipid Accumulation in Male Mice on High-Fat Diet / V. P. Chen, Y. Gao, L. Geng [et al.] // *Endocrinology*. – 2016. – Vol. 157, № 8. – P. 3086-3095.

29. Buzzetti, E. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) / E. Buzzetti, M. Pinzani, E. A. Tsochatzis // *Metabolism*. – 2016. – Vol. 65, № 8. – P. 1038-1048.
30. CD73, a significant protein in liver diseases / H. Shi, H. Dai, Q. Sun [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2023. – Vol. 10, №.1147782
31. Change in MRI-PDFF and Histologic Response in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. G. Stine, N. Munaganuru, A. Barnard [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2021. – Vol. 19, № 11. – P. 2274-2283.e5.
32. Changing epidemiology of inflammatory bowel disease in children and adolescents / D. Long, C. Wang, Y. Huang [et al.] // *International Journal of Colorectal Disease*. – 2024. – Vol. 39, № 1. – P. 73.
33. Comparative Burden of Metabolic Dysfunction in Lean NAFLD vs Non-lean NAFLD - A Systematic Review and Meta-analysis / A. Tang, C. H. Ng, P. H. Phang [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2023. – Vol. 21, № 7. – P. 1750-1760.e12.
34. Corelations Between the Value of Serum Cholinesterase and Child-Pugh and MELD-NA Scores in Cirrhotic Patients / G. Stancu, B. Sorohan, L. Toma, L. E. Iliescu // *Internal Medicine*. – 2022. – Vol. 19, № 4. – P. 7-15.
35. CT-based Hounsfield unit values reflect the degree of steatohepatitis in patients with low-grade fatty liver disease / H. N. Kim, H. J. Jeon, H. G. Choi [et al.] // *BMC Gastroenterology*. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 77.
36. Cytokeratin 18 fragment in liver inflammation and fibrosis: Systematic review and meta-analysis / J. Ye, J. Lai, L. Luo [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2025. – Vol. 569. – P. 120147.
37. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement / G. Mieli-Vergani, D. Vergani, U. Baumann [et al.] // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. – 2018. – Vol. 66, № 2. – P. 345-360.

38. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis / E. A. Selvaraj, F. E. Mózes, A. N. A. Jayaswal [и др.] // *Journal of Hepatology*. – 2021. – Vol. 75, № 4. – P. 770-785.
39. Diagnostic Performance of Biomarker-Based Scores as Predictors of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease Risk in Healthy Children / K. Bergmann, A. Stefanska, M. Krintus [et al.] // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15, № 16. – P. 3667.
40. Draijer, L. Pediatric NAFLD: an overview and recent developments in diagnostics and treatment / L. Draijer, M. Benninga, B. Koot // *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. – 2019. – Vol. 13, № 5. – P. 447-461.
41. Drug-Induced Liver Injury Used in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease / P. Núñez F, R. Quera, C. Bay [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2022. – Vol. 16, № 7. – P. 1168-1176.
42. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) / European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO) // *Journal of Hepatology*. – 2024. – Vol.81. – P. 492-542.
43. ECCO Guidelines on Inflammatory Bowel Disease and Malignancies / H. Gordon, L. Biancone, G. Fiorino [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2023. – Vol. 17, № 6. – P. 827-854.
44. Elevated Cholinesterase Activity and the Metabolic Syndrome—Dissecting Fatty Liver, Insulin Resistance and Dysglycaemia / M. Heni, J. Hummel, L. Fritsche [et al.] // *Liver International*. – 2025. – Vol. 45, №5. – P. e70046
45. Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease / M. E. Cohen, P. Deepak, G. Khanna, C. M. Samson // *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. – 2021. – Vol. 72, № 4. – P. 574-578.
46. Extraintestinal Manifestations and Other Comorbidities in Ulcerative Colitis and Crohn Disease: A Danish Nationwide Registry Study 2003–2016 / K. Vadstrup, S. Alulis, A. Borsi [et al.] // *Crohn's & Colitis 360*. – 2020. – Vol. 2, № 3. – P. otaa070.

47. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases / D. Marotto, F. Atzeni, S. Ardizzone [et al.] // *Pharmacological Research*. – 2020. – Vol. 161. – P. 105206.
48. Extraintestinal Manifestations of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Prevalence, Presentation, and Anti-TNF Treatment / T. Greuter, F. Bertoldo, R. Rechner [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2017. – Vol. 65, № 2. – P. 200-206.
49. Fatty liver and serum cholinesterase are independently correlated with HbA1c levels: Cross-sectional analysis of 5384 people / S. Katoh, M. Peltonen, T. Wada [et al.] // *Journal of International Medical Research*. – 2014. – Vol. 42, № 2. – P. 542-553.
50. From Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) to Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)—New Terminology in Pediatric Patients as a Step in Good Scientific Direction? / M. Flisiak-Jackiewicz, A. Bobrus-Chociej, N. Wasilewska, D. M. Lebensztejn // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10, № 5. – P. 924.
51. Gaspar, R. Liver manifestations and complications in inflammatory bowel disease: A review / R. Gaspar, C. C. Branco, G. Macedo // *World Journal of Hepatology*. – 2021. – Vol. 13, № 12. – P. 1956-1967.
52. Global, regional, and national burden of NAFLD in youths and young adults aged 15–39 years, 1990–2021, its attributable risk factors, and projections to 2035: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021 / J. Wang, J. Du, M. Wang [et al.] // *Frontiers in Nutrition*. – 2025. – Vol. 12. – P. 1509232
53. Glucocorticosteroids and the Risk of NAFLD in Inflammatory Bowel Disease / S. Jarmakiewicz-Czaja, A. Sokal, P. Pardak, R. Filip // *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 4344905.
54. Hepatic Issues and Complications Associated With Inflammatory Bowel Disease: A Clinical Report From the NASPGHAN Inflammatory Bowel Disease and Hepatology Committees / L. J. Saubermann, M. Deneau, R. A. Falcone [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. – 2017. – Vol. 64, № 4. – P. 639-652.

55. Hepatic Steatosis but Not Fibrosis Is Independently Associated with Poor Outcomes in Patients with Inflammatory Bowel Disease / H. K. Hyun, H. W. Lee, J. Park [et al.] // *Gut and Liver*. – 2024. – Vol. 18, № 2. – P. 294-304.
56. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: A practical approach / P. Núñez F, F. Castro, G. Mezzano [et al.] // *World Journal of Hepatology*. – 2022. – Vol. 14, № 2. – P. 319-337.
57. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease in children / M. Kucharska, U. Daniluk, K. Kwiatek-Średzińska [et al.] // *Clinical and Experimental Hepatology*. – 2019. – Vol. 5, № 3. – P. 203-209.
58. Identifying inflammatory bowel disease patients at risk of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: usefulness of non-invasive steatosis predictive scores / T. L. Capela, V. M. Silva, M. Freitas [et al.] // *BMC Gastroenterology*. – 2023. – Vol. 23. – P. 437.
59. Impact of Overweight and Obesity on Disease Outcome in the Pediatric Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort / T. Von Graffenried, A. M. Schoepfer, J.-B. Rossel [et al.] // *JPGN Reports*. – 2022. – Vol. 3, № 2. – P. e193.
60. Increased risk of MAFLD and Liver Fibrosis in Inflammatory Bowel Disease Independent of Classic Metabolic Risk Factors / J. C. Rodriguez-Duque, J. L. Calleja, P. Iruzubieta [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2023. – Vol. 21, № 2. – P. 406-414.e7.
61. Inflammatory Bowel Disease and Sarcopenia: Its Mechanism and Clinical Importance / H. Nishikawa, S. Nakamura, T. Miyazaki [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10, № 18. – P. 4214.
62. Inflammatory Bowel Disease Is an Independent Risk Factor for Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease in Lean Individuals / S. J. Martínez-Domínguez, S. García-Mateo, C. J. Gargallo-Puyuelo [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2024. – Vol. 30, № 8. – P. 1274-1283.
63. Inflammatory bowel disease with primary sclerosing cholangitis: A Danish population-based cohort study 1977-2011 / J. Ø. Sørensen, O. H. Nielsen, M. Andersson [et al.] // *Liver International*. – 2018. – Vol. 38, № 3. – P. 532-541.

64. Inflammatory Bowel Disease-associated Fatty Liver Disease: the Potential Effect of Biologic Agents / A. Papaefthymiou, S. Potamianos, A. Goulas [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2022. – Vol. 16, № 5. – P. 852-862.
65. Investigating sarcopenia in pediatric Crohn's Disease with magnetic resonance enterography: An observational study / M. Calia, P. Reboria, D. Gandola [и др.] // *Clinical nutrition ESPEN*. – 2025. – Vol. 68. – P. 14-21.
66. Jayasekera, D. Noninvasive biomarkers in pediatric nonalcoholic fatty liver disease / D. Jayasekera, P. Hartmann // *World Journal of Hepatology*. – 2023. – Vol. 15, № 5. – P. 609-640.
67. Kaya, E. Insidious danger for young adults: Metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease / E. Kaya, Y. Yilmaz // *Hepatology Forum*. – 2022. – Vol. 3, № 2. – P. 39-40.
68. Lean MASLD and IBD: Exploring the Intersection of Metabolic Dysfunction and the Gut–Liver Axis / A. Rotaru, R. Stafie, E. Stratina [et al.] // *Life*. – 2025. – Vol. 15, № 2. – P. 288.
69. Lean NAFLD: A Distinct Entity Shaped by Differential Metabolic Adaptation / F. Chen, S. Esmaili, G. B. Rogers [et al.] // *Hepatology*. – 2020. – Vol. 71, № 4. – P. 1213-1227.
70. Li, A. A. Association of Sarcopenia and NAFLD: An Overview / A. A. Li, D. Kim, A. Ahmed // *Clinical Liver Disease*. – 2020. – Vol. 16, № 2. – P. 73-76.
71. Liver biopsy in inflammatory bowel disease patients with sustained abnormal liver function tests: a retrospective single-center study / E. Dias, P. Andrade, S. Lopes [et al.] // *Annals of Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 36. – P. 54-60.
72. Liver Fat Content Measurement with Quantitative CT Validated against MRI Proton Density Fat Fraction: A Prospective Study of 400 Healthy Volunteers / Z. Guo, G. M. Blake, K. Li [et al.] // *Radiology*. – 2020. – Vol. 294, № 1. – P. 89-97.
73. Liver Fat Quantification and Steatosis Grading in Fatty Liver Disease by Magnetic Resonance Imaging: Systematic Review and Meta-Analysis / L. I. Al-Huneidi, F. Zhao, R. Maas [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – Vol. 40, № 12. – P. 2808-2819.

74. Liver Fibrosis in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: From Liver Biopsy to Non-invasive Biomarkers in Diagnosis and Treatment / L. J. M. Heyens, D. Busschots, G. H. Koek [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2021. – Vol.8. – P. 615978.
75. Liver Injury Associated with Anti-TNF Therapy in Pediatric IBD / A. Ricciuto, B. Kamath, T. D. Walters [et al.] // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 150, № 4. – P. S927.
76. Liver Pathology in Children with Diagnosed Inflammatory Bowel Disease—A Single Center Experience / U. Daniluk, K. Kwiatek-Sredzinska, P. Jakimiec [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10, № 22. – P. 5359.
77. Liver steatosis is a risk factor for hepatotoxicity in inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine / J. Phillips, R. Preskey, C. Penfold [et al.] // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2020. – Vol. 32, № 10. – P. 1390-1394.
78. Liver steatosis is a risk factor for hepatotoxicity in patients with inflammatory bowel disease under immunosuppressive treatment / T. Schröder, K. J. Schmidt, V. Olsen [et al.] // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2015. – Vol. 27, № 6. – P. 698-704.
79. Liver-side of inflammatory bowel diseases: Hepatobiliary and drug-induced disorders / S. Mazza, S. Soro, M. C. Verga [et al.] // *World Journal of Hepatology*. – 2021. – Vol.13, № 12. – P. 1828-1849.
80. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease / M. Eslam, A. J. Sanyal, J. George [et al.] // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 158, № 7. – P. 1999-2014.e1.
81. Magnetic Resonance Imaging Can Be Used to Assess Sarcopenia in Children with Newly Diagnosed Crohn's Disease / P. Blagec, S. Sara, A. Tripalo Batoš [et al.] // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15, № 17. – P. 3838.
82. Magnetic Resonance Imaging-Proton Density Fat Fraction vs. Transient Elastography-Controlled Attenuation Parameter in Diagnosing Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy / S. Jia, Y. Zhao, J. Liu [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. – 2022. – Vol. 9. – P. 784221.
83. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and liver function markers are associated with Crohn's disease but not Ulcerative Colitis: a prospective cohort study /

- Chen J., Dan L., Tu X. [et al.] // *Hepatology International*. – 2023. – Vol. 17. – P. 202-214.
84. Muscle Mass Is Linked to Liver Disease Severity in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease / T. Yodoshi, S. Orkin, A.-C. Arce Clachar [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2020. – Vol. 223. – P. 93-99.e2.
85. N-terminal propeptide of type 3 collagen-based sequential algorithm can identify high-risk steatohepatitis and fibrosis in MAFLD / L.-J. Tang, G. Li, M. Eslam [et al.] // *Hepatology International*. – 2023. – Vol. 17, № 1. – P. 190-201.
86. 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) / M. B. Vos, S. H. Abrams, S. E. Barlow [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. – 2017. – Vol. 64, № 2. – P. 319-334.
87. Nodular Regenerative Hyperplasia-Induced Peristomal Variceal Bleeding: A Rare Thiopurine Side Effect / J. Saidman, M. Krupka, R. M. Rieger [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 117, № 10S. – P. e1808.
88. Non-alcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel disease patients / K. Karaivazoglou, C. Konstantakis, E. Tourkochristou [et al.] // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2020. – Vol. 32, № 8. – P. 903-906.
89. Non-alcoholic fatty liver disease phenotypes in patients with inflammatory bowel disease / A. Sartini, S. Gitto, M. Bianchini [et al.] // *Cell Death & Disease*. – 2018. – Vol. 9, № 2. – P. 87.
90. Non-invasive Scores and Serum Biomarkers for Fatty Liver in the Era of Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A Comprehensive Review From NAFLD to MAFLD and MASLD / F. Abdelhameed, C. Kite, L. Lagojda [et al.] // *Current Obesity Reports*. – 2024. – Vol. 13, № 3. – P. 510-531.
91. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Inflammatory Bowel Disease: Prevalence and Risk Factors / M. Principi, A. Iannone, G. Losurdo [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2018. – Vol. 24, № 7. – P. 1589-1596.

92. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease: Beyond the natural history / S. Magrì, D. Paduano, F. Chicco [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 25, № 37. – P. 5676-5686.
93. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Increases Cardiovascular Risk in Inflammatory Bowel Diseases / D. Kablawi, F. Aljohani, C. S. Palumbo [et al.] // *Crohn's & Colitis* 360. – 2023. – Vol. 5, № 1. – P. otad004.
94. Noninvasive assessment of liver steatosis in children: the clinical value of controlled attenuation parameter / G. Ferraioli, V. Calcaterra, R. Lissandrin [et al.] // *BMC Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 17. – P. 61.
95. Noninvasive Pediatric Liver Fibrosis Measurement: Two-Dimensional Shear Wave Elastography Compared With Transient Elastography / L. C. Tran, D. Ley, G. Bourdon [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. – 2022. – Vol. 10 – P.849815.
96. Noninvasive, Quantitative Assessment of Liver Fat by MRI-PDFF as an Endpoint in NASH Trials / C. Caussy, S. B. Reeder, C. B. Sirlin, R. Loomba // *Hepatology*. – 2018. – Vol. 68, № 2. – P. 763-772.
97. Obesity Is More Common in Children Newly Diagnosed With Ulcerative Colitis as Compared to Those With Crohn Disease / A. Chandrakumar, A. Wang, K. Grover, W. El-Matary // *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. – 2020. – Vol. 70, № 5. – P. 593-597.
98. Ogunkeye, O. O. Serum cholinesterase activity helps to distinguish between liver disease and non-liver disease aberration in liver function tests / O. O. Ogunkeye, A. I. Roluga // *Pathophysiology*. – 2006. – Vol. 13, № 2. – P. 91-93.
99. Optimal Cutoffs of Fatty Liver Index and Hepatic Steatosis Index in Diagnosing Pediatric Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease / K. Song, Y.-J. Kwon, E. Lee [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2026. – Vol. 24, № 2. – P.421-431.
100. Paediatric reference values for total psoas muscle area / E. Lurz, H. Patel, G. Lebovic [et al.] // *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. – 2020. – Vol. 11, № 2. – P. 405-414.

101. Pathogenesis of Musculoskeletal Deficits in Children and Adults with Inflammatory Bowel Disease / L. Steell, S. R. Gray, R. K. Russell [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, № 8. – P. 2899.
102. Performance of Imaging Techniques in Non-invasive Diagnosis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis / Q. Yu, Y. Liu, P. Hu [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. – 2022. – Vol. 10. – P. 837116.
103. Persistence of Sarcopenia After Pediatric Liver Transplantation Is Associated With Poorer Growth and Recurrent Hospital Admissions / D. R. Mager, A. Hager, P. H. Ooi [et al.] // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. – 2019. – Vol. 43, № 2. – P. 271-280.
104. Prevalence and impact of sarcopenia in patients with inflammatory bowel diseases: A prospective cohort study / S. Dermine, T. Bazin, F. A. Hassan [et al.] // *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. – 2025. – Vol. 49, № 4. – P. 102555.
105. Prevalence of Hepatobiliary Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: A GRADE Assessed Systematic Review and Meta-Analysis of more than 1.7 Million Patients / A. Beheshti Maal, M. A. Shahrbaaf, B. Sadri [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2024. – Vol. 18, № 3. – P. 360-374.
106. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis / A. Lin, H. Roth, A. Anyane-Yeboa [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2021. – Vol. 27, № 6. – P. 947-955.
107. Prevalence of Sclerosing Cholangitis Detected by Magnetic Resonance Cholangiography in Patients With Long-term Inflammatory Bowel Disease / A. K. Lunder, J. R. Hov, A. Borthne [et al.] // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 151, № 4. – P. 660-669.e4.
108. Prevalence, Risk Factors and Association with Clinical Outcomes of Malnutrition and Sarcopenia in Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Study / C. Bezzio, D. Brinch, D. G. Ribaldone [et al.] // *Nutrients*. – 2024. – Vol. 16, № 23. – P. 3983.
109. Primary sclerosing cholangitis and overlap features of autoimmune hepatitis: A coming of age or an age-ist problem? / A. Ricciuto, B. M. Kamath, G. M. Hirschfield, P. J. Trivedi // *Journal of Hepatology*. – 2023. – Vol. 79, № 2. – P. 567-575.

110. Primary sclerosing cholangitis in children with inflammatory bowel disease: An ESPGHAN position paper from the Hepatology Committee and the IBD Porto group / P. F. van Rheenen, K.-L. Kolho, R. K. Russell [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2025. – Vol. 80, №2. – P. 374-393.
111. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, and overlap in Utah children: epidemiology and natural history / M. Deneau, M. K. Jensen, J. Holmen [et al.] // *Hepatology*. – 2013. – Vol. 58, № 4. – P. 1392-1400.
112. PSC and colitis: A complex relationship / L. J. Horst, J. Kempster, M. Walmsley [et al.] // *Hepatology*. – 2025. – Vol. 82, № 4. – P. 960-984.
113. Quantitative assessment of liver fat with magnetic resonance imaging and spectroscopy / S. B. Reeder, I. Cruite, G. Hamilton, C. B. Sirlin // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2011. – Vol. 34, № 4. – P. 729-749.
114. Quantitative multiparametric MRI as a non-invasive stratification tool in children and adolescents with autoimmune liver disease / K. Janowski, E. Shumbayawonda, L. Cheng [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 15261.
115. Recurrence of Primary Sclerosing Cholangitis After Liver Transplant in Children: An International Observational Study / M. Martinez, E. R. Perito, P. Valentino [et al.] // *Hepatology*. – 2021. – Vol. 74, № 4. – P. 2047-2057.
116. Relationship of Enhanced Liver Fibrosis Score with Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease Histology and Response to Vitamin E or Metformin / S. Gawrieh, K. E. Harlow, F. Pike [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2021. – Vol. 239. – P. 161-167.e5.
117. Routine abdominal magnetic resonance imaging can determine psoas muscle area in paediatric Crohn's disease and correlates with bioelectrical impedance spectroscopy measures of lean mass / J. J. Ashton, D. Peiris, Z. Green [et al.] // *Clinical Nutrition ESPEN*. – 2021. – Vol. 42. – P. 233-238.
118. Sarcopenia as a feature of musculoskeletal manifestations of paediatric Crohn's disease / L. Daichendt, V. Kalia, I. Ross [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2025. – Vol. 19. – P. 0312

119. Sarcopenia in Children With End-Stage Liver Disease / E. Lurz, H. Patel, R. G. Frimpong [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2018. – Vol. 66, № 2. – P. 222-226.
120. Sarcopenia in primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease in paediatrics and clinical implications / G. Dahlwi, T. Yodoshi, P. Church, A. Ricciuto // *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. – 2024. – Vol.7. – P. 183-184.
121. Sarcopenia Is a New Risk Factor of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Inflammatory Bowel Disease / M. K. Kang, K. O. Kim, M. C. Kim [et al.] // *Digestive Diseases*. – 2020. – Vol. 38, № 6. – P. 507-514.
122. Sarcopenia is a Predictor for Adverse Clinical Outcome in Pediatric Inflammatory Bowel Disease / L. Atlan, S. Cohen, S. Shiran [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2021. – Vol. 72, № 6. – P. 883-888.
123. Sarcopenia is highly prevalent in children with autoimmune liver diseases and is linked to visceral fat and parent-perceived general health / A. A. Amevor, T. Yodoshi, A. T. Trout [et al.] // *Liver International*. – 2022. – Vol. 42, № 2. – P. 394-401.
124. Sclerosing Cholangitis in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Early Diagnosis and Management Affect Clinical Outcome / K. O. Hensel, E. Kyrana, N. Hadzic [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2021. – Vol. 238. – P. 50-56.e3.
125. Shamberg, L. Hepatotoxicity of Inflammatory Bowel Disease Medications / L. Shamberg, H. Vaziri // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 52, № 8. – P. 674-684.
126. Skeletal muscle mass reference curves for children and adolescents / H. D. McCarthy, D. Samani-Radia, S. A. Jebb, A. M. Prentice // *Pediatric Obesity*. – 2014. – Vol. 9, № 4. – P. 249-259.
127. Systematic Review and Meta-Analysis: Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fibrosis in Patients with Inflammatory Bowel Disease / P. Navarro, L. Gutiérrez-Ramírez, A. Tejera-Muñoz [et al.] // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15, № 21. – P. 4507.
128. Systematic review of sarcopenia in inflammatory bowel disease / H. Fatani, A. Oлару, R. Stevenson [et al.] // *Clinical Nutrition*. – 2023. – Vol. 42, № 8. – P. 1276-1291.

129. Systematic review: Sarcopenia in paediatric inflammatory bowel disease / B. Aljilani, K. Tsintzas, M. Jacques [et al.] // *Clinical Nutrition ESPEN*. – 2023. – Vol. 57. – P. 647-654.
130. Systematic screening for primary sclerosing cholangitis with magnetic resonance cholangiography in inflammatory bowel disease / A. Belle, V. Laurent, L. Pouillon [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. – 2018. – Vol. 50, № 10. – P. 1012-1018.
131. T1-weighted dual-echo MRI for fat quantification in pediatric nonalcoholic fatty liver disease / L. Pacifico, M. D. Martino, C. Catalano [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 17, № 25. – P. 3012-3019.
132. The Development of the Pediatric NAFLD Fibrosis Score (PNFS) to Predict the Presence of Advanced Fibrosis in Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease / N. Alkhouri, S. Mansoor, P. Giammaria [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 8. – P. e104558.
133. The diagnostic value of MRI-PDFF in hepatic steatosis of patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a systematic review and meta-analysis / Y.-X. Zhang, Y.-P. Feng, C.-L. You, L.-Y. Zhang // *BMC Gastroenterology*. – 2025. – Vol. 25, №1. – P. 451.
134. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease / M. Harbord, V. Annese, S. R. Vavricka [et al.] // *Journal of Crohn's & Colitis*. – 2016. – Vol. 10, № 3. – P. 239-254.
135. The Impact of NAFLD on Hospitalization Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Nationwide Analysis / S. Noorian, Y. Jeon, M. T. Nguyen [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2022. – Vol. 28, № 6. – P. 878-887.
136. The Impact of Sarcopenia on Clinical Outcomes in Pediatric Crohn's Disease / G. D'Arcangelo, D. De Mitri, L. Busato [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2026. – Vol. 32, №1. – P. 67-76.
137. The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: A multicenter, international collaboration / M. R. Deneau, W. El-Matary, P. L. Valentino [et al.] // *Hepatology*. – 2017. – Vol. 66, № 2. – P. 518-527.

138. The Other Side of Malnutrition in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Non-Alcoholic Fatty Liver Disease / G. Gibiino, A. Sartini, S. Gitto [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, № 8. – P. 2772.
139. The role of the CD39–CD73–adenosine pathway in liver disease / S. Wang, S. Gao, D. Zhou [et al.] // *Journal of Cellular Physiology*. – 2021. – Vol. 236, № 2. – P. 851-862.
140. Total Psoas Muscle Area as a Marker for Sarcopenia Is Related to Outcome in Children With Neuroblastoma / A. Ritz, A. Froeba-Pohl, J. Kolorz [et al.] // *Frontiers in Surgery*. – 2021. – Vol. 8. – P. 718184.
141. Trivedi, P. J. Recent advances in clinical practice: epidemiology of autoimmune liver diseases / P. J. Trivedi, G. M. Hirschfield // *Gut*. – 2021. – Vol. 70, №10. – P. 1989-2003.
142. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review / M. E. Kuenzig, S. G. Fung, L. Marderfeld [et al.] // *Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 162, № 4. – P. 1147-1159.e4.
143. Under-reporting of Hepatic Steatosis in Children: A Missed Opportunity for Early Detection / H. Okura, T. Yodoshi, S. Thapaliya [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2021. – Vol. 234. – P. 92-98.e2.
144. Unraveling the Metabolic Pathways Between Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) and Sarcopenia / M. R. Losasso, M. L. C. Parussolo, A. Oliveira Silva [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2025. – Vol. 26, № 10. – P. 4673
145. Using the ELF test, FIB-4 and NAFLD fibrosis score to screen the population for liver disease / M. Kjaergaard, K. P. Lindvig, K. H. Thorhauge [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2023. – Vol. 79, № 2. – P. 277-286.
146. Vuerich, M. Ectonucleotidases in Intestinal and Hepatic Inflammation / M. Vuerich, S. C. Robson, M. S. Longhi // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 507.
147. Wang, A. Y. Lean non-alcoholic fatty liver disease / A. Y. Wang, J. Dhaliwal, M. Mouzaki // *Clinical Nutrition*. – 2019. – Vol. 38, № 3. – P. 975-981.
148. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD' / Y. Fouad, I. Waked, S. Bollipo [et al.] // *Liver International*. – 2020. – Vol. 40, № 6. – P. 1254-1261.
149. Zembura, M. Sarcopenic Obesity in Children and Adolescents: A Systematic Review / M. Zembura, P. Matusik // *Frontiers in Endocrinology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 914740.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Таблица 2.1– Характеристика протоколов исследования	42
Таблица 2.2 – Распределение пациентов по возрасту и полу	46
Таблица 2.3 – Характеристика пациентов с язвенным колитом	46
Таблица 2.4 – Характеристика пациентов с болезнью Крона	47
Рисунок 2.1 – Образцы сыворотки при проведении ИФА для определения 5'- нуклеотидазы (до и после внесения стоп-раствора).....	50
Рисунок 2.2 – Процесс измерения оптической плотности с помощью автоматического фотометра.....	50
Рисунок 2.3 – Калибровочная кривая на основании данных оптической плотности и концентрации 5'-нуклеотидазы (представлена часть результатов)	51
Рисунок 2.4 – МР-холангиография у пациента 17 лет с ЯК; по результатам обследования диагностирован ПСХ.....	53
Рисунок 2.5 – Границы m.psoas по РКТ брюшной полости на уровне L3-L4 у девочки 10 лет с воспалительной формой БК.....	55
Рисунок 2.6 – Транзиентная эластография печени у пациента 9 лет с ЯК и ПСХ.	56
Таблица 3.1 – Длительность заболевания и частота обострений ВЗК на момент включения	58
Таблица 3.2 – Характеристика пациентов в дебюте ВЗК по полу и возрасту	58
Таблица 3.3 – Наследственная отягощенность у детей с ВЗК.....	59
Таблица 3.4 – Перенесенные заболевания и операции в анамнезе у детей с ВЗК .	60
Таблица 3.5 – Внекишечные проявления у детей с ВЗК в анамнезе	60
Таблица 3.6 – Характеристика пациентов по степени тяжести и локализации в дебюте ВЗК	61
Таблица 3.7 – Жалобы у детей с ВЗК на момент включения	62
Таблица 3.8 – Частота нарушений нутритивного статуса в зависимости от наличия гепатобилиарной патологии на момент включения	64
Таблица 3.9 – Клинические проявления (данные объективного осмотра)	64
Таблица 3.10 – Сопутствующая патология и внекишечные проявления у детей с ВЗК на момент включения	64

Рисунок 3.1 – Структура гепатобилиарной патологии у детей с ВЗК.....	66
Таблица 3.11 – Терапия на момент включения	67
Таблица 3.12 – Изменения показателей клинического анализа крови у детей с ВЗК в зависимости от наличия гепатобилиарной патологии	68
Таблица 3.13 – Изменения биохимических показателей у детей с ВЗК в зависимости от наличия гепатобилиарной патологии	69
Таблица 3.14 – Изменения иммунологических показателей у детей с ВЗК в зависимости от наличия гепатобилиарной патологии	71
Таблица 3.15 – Показатели коагулограммы в зависимости от наличия гепатобилиарной патологии у детей с ВЗК	72
Таблица 4.1 – Частота выявления лабораторных признаков поражения печени на момент включения	76
Таблица 4.2 – Характер изменений в биохимическом анализе крови в зависимости от диагноза ВЗК.....	77
Таблица 4.3 – Маркеры цитолиза и холестаза у детей с ВЗК в зависимости от структуры ГБП.....	78
Таблица 4.4 – Уровень сывороточной холинэстеразы у детей с ВЗК	79
Таблица 4.5 – Уровень сывороточной холинэстеразы в зависимости от диагноза и стадии ВЗК.....	80
Таблица 4.6 – Уровень сывороточной холинэстеразы в зависимости от лабораторных маркеров воспаления	81
Рисунок 4.1 – Концентрация сывороточной холинэстеразы в зависимости от уровня альбумина.....	82
Таблица 4.7 – Показатели сывороточной 5'-нуклеотидазы в контрольной группе в зависимости от возраста и пола	82
Таблица 4.8 – Показатели сывороточной 5'-нуклеотидазы в зависимости от фазы и степени тяжести ВЗК	83
Таблица 4.9 – Показатели сывороточной 5'-нуклеотидазы в зависимости от биохимических параметров состояния печени	83

Рисунок 4.2 – Концентрация 5'-нуклеотидазы в зависимости от наличия стеатоза печени у пациентов с ВЗК	84
Рисунок 4.3 – Концентрация 5'-нуклеотидазы в зависимости от наличия аутоиммунной гепатобилиарной патологии у пациентов с ВЗК	85
Рисунок 4.4 – Концентрация 5'-нуклеотидазы в зависимости от применения генно-инженерной биологической терапии	86
Рисунок 4.5 – Концентрация сывороточной холинэстеразы в зависимости от уровня общего холестерина	87
Рисунок 4.6 – Концентрация 5'-нуклеотидазы в зависимости от уровня липопротеинов низкой плотности	88
Таблица 5.1 – Категориальные показатели УЗИ органов брюшной полости у детей с ВЗК в зависимости от наличия синдрома цитолиза и холестаза.....	92
Таблица 5.2 – Категориальные показатели УЗИ органов брюшной полости в зависимости от нутритивного статуса у детей с ВЗК.....	92
Таблица 5.3 – Показатель PSIL в зависимости от диагноза ВЗК, фазы заболевания и нутритивного статуса.....	96
Рисунок 5.1 – ROC-кривая, характеризующая диагностическую значимость 5'-нуклеотидазы для выявления стеатоза печени.....	99
Рисунок 6.1 – Частота нарушений компонентного состава тела у пациентов с ВЗК в зависимости от наличия гепатобилиарной патологии	101
Рисунок 6.2 – Концентрация 5'-нуклеотидазы и холинэстеразы в зависимости от изменений жировой массы по данным биоимпедансометрии	103
Таблица 6.1 – Изменения показателей компонентного состава тела в зависимости от увеличения размеров печени по данным УЗИ	103
Таблица 6.2 – Показатель tPMA в зависимости от характеристик ВЗК.....	105
Таблица 6.3 – Показатель tPMA в зависимости от нарушений нутритивного статуса по данным антропометрии.....	105
Рисунок 6.3 – Частота саркопении у детей с ВЗК в зависимости от наличия гепатобилиарной патологии.....	107

Таблица 7.1 – Динамика маркеров цитолиза и холестаза у пациентов с аутоиммунной гепатобилиарной патологией.....	112
Рисунок 7.1 – Протокол биоимпедансометрии у пациентки с язвенным колитом, 16 лет.....	118
Рисунок 7.2 – Данные МРТ органов брюшной полости у пациентки с ЯК. Отмечены границы больших поясничных мышц	119
Рисунок 7.3 – Протокол биоимпедансометрии у пациента 14 лет с ЯК.....	120
Рисунок 7.4 – Данные МР-холангиографии пациента с ЯК и ПСХ, 16 лет.....	121
Рисунок 7.5 – Данные МРТ органов брюшной полости у пациента с ЯК и ПСХ. Отмечены границы больших поясничных мышц	122
Рисунок 8 – Алгоритм оптимизации диагностики гепатобилиарной патологии у пациентов с ВЗК	139