

Морфологічні та ультразвукові особливості фіброзу печінки в дітей з аутоімунним гепатитом

В. С. Березенко^{1,2}, Т. Д. Задорожна¹, Х. З. Михайлюк^{1,2}, Б. А. Тарасюк³,
В. Ф. Коробко³, С. М. Келихевич¹

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ,

²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна, ³ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України», м. Київ

Ключові слова:

аутоімунний гепатит, діти, фіброз, ультразвукова еластографія.

Патологія. – 2018. – Т. 15, № 3(44). – С. 330–336

DOI: 10.14739/2310-1237.2018.3.151815

E-mail: x_volocuga@ukr.net

Мета роботи – вивчити ультразвукові особливості жорсткості паренхіми печінки в дітей з аутоімунним гепатитом (АГ) методом еластографії зсувної хвилі в зіставленні з результатами морфологічного дослідження біоптату печінки.

Матеріали та методи. Обстежили 40 дітей, які хворі на аутоімунний гепатит, за період 2015–2018 рр. Усім дітям виконали комплекс лабораторних тестів згідно з протоколом, еластографію печінки методом зсувної хвилі та пункційну біопсію з морфологічним дослідженням біоптату. Активність захворювання визначали за допомогою індексу гістологічної активності (ІГА) за Knodell за результатами морфологічного дослідження біоптату печінки та біохімічними показниками (аланінамінотрансфераза, загальний білірубін, гамма-глобуліни, імуноглобулін G). Стадію захворювання оцінювали за гістологічним індексом фіброзу (ГІС) METAVIR та напівкількісно за допомогою еластографії зсувної хвилі паренхіми. Визначили взаємозв'язок гістологічної активності гепатиту з показниками жорсткості паренхіми. Дослідили зміни показників жорсткості печінки в динаміці (через 6 та 12 місяців лікування) у 23 дітей з АГ.

Результати. У 72,5 % (n = 29) дітей діагностовано виразний фіброз (стадія фіброзу >F2 за METAVIR ($\chi^2 = 16,2$; $p < 0,001$ між групою дітей із F1–2 і F3–4 METAVIR). ROC аналіз показав, що оптимальною «точкою відсічення» для діагностики фіброзу F3 METAVIR був показник жорсткості 9,4 кПа, а для F4 METAVIR – 13,0 кПа. Активність гепатиту впливала на жорсткість паренхіми печінки – зі зменшенням активності запального процесу зменшувався показник жорсткості паренхіми печінки ($p > 0,05$).

Висновки. У 50,0 % дітей з АГ стадія фіброзу, яку визначали методом еластографії до лікування, відповідала даним морфологічного дослідження біоптатів печінки. Активність гепатиту впливає на жорсткість паренхіми печінки, зі зменшенням активності запального процесу цей показник також зменшується. Дослідження показало, що в процесі лікування (антифібротична й імуносупресивна терапія) через 6 та 12 місяців показники жорсткості паренхіми печінки вірогідно знижуються ($p < 0,05$).

Ключевые слова:

аутоиммунный гепатит, дети, фиброз, ультразвуковая эластография.

Патология. – 2018. – Т. 15, № 3(44). – С. 330–336

Морфологические и ультразвуковые особенности фиброза печени у детей с аутоиммунным гепатитом

В. С. Березенко, Т. Д. Задорожная, Х. З. Михайлюк, Б. А. Тарасюк,
В. Ф. Коробко, С. М. Келихевич

Цель работы – изучить ультразвуковые особенности жесткости паренхимы печени у детей с аутоиммунным гепатитом (АГ) методом эластографии сдвиговой волны в сопоставлении с результатами морфологического исследования биоптата печени.

Материалы и методы. Обследовали 40 детей, больных аутоиммунным гепатитом, за период 2015–2018 гг. Всем детям проведен комплекс лабораторных тестов в соответствии с протоколом, эластография печени методом сдвиговой волны и пункционную биопсию с морфологическим исследованием биоптата. Активность заболевания определяли с помощью индекса гистологической активности (ИГА) по Knodell по результатам морфологического исследования биоптата печени и биохимическим показателям (аланинамінотрансфераза, общий билирубин, гамма-глобулины, иммуноглобулины G). Стадию заболевания оценивали по гистологическому индексу склероза (ГИС) METAVIR и полуколичественно с помощью эластографии сдвиговой волны паренхимы. Проведено сопоставление взаимосвязи гистологической активности гепатита с показателями жесткости паренхимы. Исследованы изменения показателей жесткости печени в динамике (через 6 и 12 месяцев лечения) у 23 детей с АГ.

Результаты. У 72,5 % (n = 29) детей диагностирован выраженный фиброз (стадия фиброза >F2 по METAVIR ($\chi^2 = 16,2$; $p < 0,001$ между группой детей с F1–2 и F3–4 METAVIR). ROC анализ показал, что оптимальной «точкой отсечения» для диагностики фиброза F3 METAVIR был показатель жесткости 9,4 кПа, а для F4 METAVIR – 13,0 кПа. Активность гепатита влияла на жесткость паренхимы печени – с уменьшением активности воспалительного процесса уменьшался показатель жесткости паренхимы печени ($p > 0,05$).

Выводы. У 50,0 % детей с АГ стадия фиброза, определенная методом эластографии до лечения, соответствовала данным морфологического исследования биоптатов печени. Активность гепатита влияет на жесткость паренхимы печени, с уменьшением активности воспалительного процесса этот показатель также уменьшается. Проведенное исследование показало, что на фоне лечения (антифибротическая и иммуносупрессивная терапия) через 6 и 12 месяцев показатели жесткости паренхимы печени достоверно снижаются ($p < 0,05$).

Morphological and ultrasound features of liver fibrosis in children with autoimmune hepatitis

V. S. Berezenko, T. D. Zadorozhna, Kh. Z. Mykhailiuk, B. A. Tarasiuk, V. F. Korobko, S. M. Kelykhevych

Aim. To study the ultrasound peculiarities of the liver parenchyma stiffness in children with autoimmune hepatitis by shear wave elastography comparing with the results of liver biopsy morphological investigation.

Materials and methods. 40 children with autoimmune hepatitis were examined during the period of 2015–2018. All children were provided with a complex of laboratory tests according to the protocol, shear wave elastography of the liver and a puncture biopsy of the liver. The disease activity was ranged with the histological index of activity (IHA) according to Knodell by the results of a morphological study of liver biopsy and biochemical parameters (alanine aminotransferase, total bilirubin, gamma globulin, immunoglobulin G). The stage of the disease was estimated by the METAVIR histological index (HIS) and semi-quantitative elastography of the parenchyma shift wave. A comparison of the relationship between the histological activity of hepatitis and the parameters of the liver stiffness has been made. The changes in 23 children with hypertension were investigated in dynamics of liver stiffness (after 6 and 12 months of treatment).

Result. A progressive fibrosis was diagnosed in 72.5 % (n = 29) (METAVIR F2) ($\chi^2 = 16.2$; $P < 0.001$ between the group of children with F1-2 and F3-4 METAVIR). The ROC analysis showed that, the optimal “cut-off point” for the diagnosis of F3 METAVIR fibrosis was the stiffness index of 9.4 kPa, and for F4 METAVIR – 13.0 kPa. Hepatitis activity influenced the stiffness of the liver parenchyma – with a decrease in the activity of the inflammatory process decreased and the rigidity of the liver parenchyma ($P > 0.05$).

Conclusions. In 50 % of children with autoimmune hepatitis, the stage of fibrosis, which was determined by the method of elastography before treatment, corresponded to the data of the morphological study of liver biopsy. The activity of hepatitis affects the liver parenchyma stiffness, with the decrease of inflammatory process activity this index also decreases. The conducted research showed that in the process of treatment (anti-fibrotic and immunosuppressive therapy), after 6 and 12 months, the parameters of liver parenchyma severity decrease significantly ($P < 0.05$).

Key words:
autoimmune
hepatitis,
children, fibrosis,
elastography.

Pathologia
2018; 15 (3), 330–336

Автоімунний гепатит (АГ) – захворювання без чіткої патогномонічної симптоматики, що характеризується проградієнтним перебігом і швидким прогресуванням до значного фіброзу та цирозу печінки. Своєчасна діагностика цього захворювання є запорукою успішного лікування та запобігання ускладненням. Відповідно до рекомендацій EASL (European Association for the Study of Liver) «Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis European Association for the Study of the Liver 2015», «золотим стандартом» діагностики АГ є морфологічне дослідження біоптату печінки [8]. Біопсія печінки дає можливість встановити діагноз, оцінити стадію захворювання та гістологічну активність запального процесу. Однак цей метод має певні обмеження, враховуючи інвазивність процедури та можливість розвитку ускладнень, особливо для оцінювання ефективності лікування та стадії фіброзу печінки [1]. Саме тому пошук неінвазивних і високоінформативних методів оцінювання стадії АГ як основного критерію прогнозу захворювання має важливе клінічне значення [10].

Нині здійснюють багато досліджень у дітей і дорослих із хронічними гепатитами для розробки неінвазивних методів діагностики фіброзу печінки [11, 12]. Неінвазивні методи ґрунтуються на двох різних підходах: біологічному, що полягає в кількісному визначенні біомаркерів фіброзу в сироватці крові, та фізичному – вимірювання жорсткості печінки, коли визначається внутрішня фізична активність паренхіми печінки [4]. Серед фізичних методів діагностики для визначення жорсткості паренхіми печінки вагоме місце посідає еластографія печінки методом зсувної хвилі [3].

Згідно з рекомендаціями EFSUMB 2017, перед проведенням еластографії необхідно виключити основні потенційні фактори ризику (підвищення АСТ і/або АЛТ у 5 разів понад норму, обструктивний холестаза,

печінкову недостатність, гострий гепатит та інфільтративні захворювання печінки), для того, щоб уникнути переоцінювання фіброзу печінки і/або враховувати їх при інтерпретації результатів [5, 12–15]. Використання цієї методики для оцінювання фіброзу печінки у хворих з автоімунним гепатитом, який часто супроводжується високоактивним запальним процесом у печінці, не набуло широкого використання, що й зумовило вибір напрямку дослідження.

Мета роботи

Вивчити ультразвукові особливості жорсткості паренхіми печінки у дітей з автоімунним гепатитом методом ультразвукової еластографії зсувної хвилі в зіставленні з результатами морфологічного дослідження біоптату печінки.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали у відділенні дитячої гепатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» у 2016–2018 рр. Обстежили 40 дітей з АГ, з них 16 (40,0 %) хлопців і 24 (60,0 %) дівчини віком від 3 до 18 років. Найбільша кількість хворих віком 10–18 років – 62,5 % (n = 25) ($\chi^2 = 5,0$; $p = 0,004$). Діагноз АГ встановлено відповідно до міжнародних рекомендацій із вивчення захворювань печінки (EASL, «Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis, 2015»). Пункційну біопсію печінки виконали після отримання інформованої згоди батьків і пацієнта на оперативне втручання. Маніпуляцію виконували під загальним знеболенням та ехографічним контролем. Застосовували голки гільйотинного типу (16–18 G напівавтомат) для м'яких тканин. Отриманий біопсійний матеріал

Таблиця 1. Поділ дітей з АГ за стадією фіброзу та ступенем гістологічної активності (n = 40), абс.ч., (%)

Показник	Абс.ч.,%
Еластографія, кПа:	
F1	3 (7,5)
F2	9 (22,5)
F3	12 (30,0)
F4	16 (40,0)
Стадія фіброзу METAVIR:	
F 1,	2 (5,0)
F 2,	9 (22,5)
F 3,	19 (47,5)
F 4.	10 (25,0)
Індекс гістологічної активності за Knodell:	
1–3 бали (мінімальна)	8 (20,0)
4–8 балів (низька)	4 (10,0)
9–12 балів (помірна)	12 (30,0)
13–18 балів (висока)	16 (40,0)

обробляли за загальноприйнятими методиками, мікрозрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за ван Гізоном, плазматичні клітини ідентифікували, застосовуючи антитіла Mo a-Hu CD 138 Ab-2 Clone M115 (ThermoFisher Scientific, USA). Отримані гістологічні препарати досліджувалися на мікроскопі «OLYMPUS BX-51». Активність захворювання визначали згідно з гістологічним індексом активності (ІГА) за Knodell, який враховує виразність запалення. ІГА від 1 до 3 балів характеризувала мінімальну гістологічну активність, від 4 до 8 балів – низьку, від 9 до 12 балів – помірну, від 13 до 18 балів – високу гістологічну активність. Стадію захворювання оцінювали за гістологічним індексом фіброзу (ГІС) за METAVIR напівкількісно: 1 стадія фіброзу (F1) характеризується розширенням і появою портальних трактів зірчастої форми, друга (F2) – утворенням порто-портальних септ, третя (F3) – утворенням порто-центрального септ, четверта (F4) – псевдодольок.

Визначення жорсткості печінки виконали в ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України» (м. Київ) методом еластографії зсувної хвилі паренхіми печінки на сканері «Радмир ULTIMA» в ділянці правих міжреберних проміжків за допомогою трансабдомінального конвексного (5мГц) та лінійного (10 мГц) датчиків для поверхневих структур. Медіанне значення цих вимірювань характеризувало жорсткість паренхіми печінки, результат виражали у кілопаскалях (кПа). Для інтерпретації показників і визначення стадії фіброзу використовували дані L. Castera et al., за якими рівню виразності фіброзу F0 відповідали значення еластографії нижче ніж 5,8 кПа $5,8 \leq F1 \leq 7,2$ кПа (мінімальні зміни), $7,2 \leq F2 \leq 9,5$ кПа (помірні), $9,5 \leq F3 < 12,5$ кПа (виразні), F4 – від 12,5 кПа (цироз печінки) [12]. Біохімічну активність оцінювали за референтними значеннями локальної лабораторії. Підвищеними вважали рівні аланінамінотрансферази (АЛТ) ≥ 40 ОД/л, аспартатамінотрансферази (АСТ) ≥ 41 ОД/л. Мінімальна активність характеризувалася підвищенням АЛТ до 3 норм, низька – до 5 норм, помірна – до 10 норм, висока – понад 10 норм.

Для аналізу взаємозв'язку гістологічної активності гепатиту із показниками жорсткості паренхіми печінки

пацієнтів (n = 40) поділили на 2 групи. I група – діти, які на момент обстеження не отримували імуносупресивне лікування та мали ІГА > 9 балів за Knodell, – 62,5 % (n = 25); II – діти, які до пункційної біопсії отримували кортикостероїди та мали ІГА 1–8 балів за Knodell – 37,5 % (n = 15).

Оцінювання змін показників жорсткості печінки виконали через 6 та 12 місяців лікування у 23 дітей з АГ. Показники активності захворювання враховували за результатами лабораторних даних (АЛТ, ІgG, γ -глобуліни, загальний білірубін) на момент здійснення еластографії печінки та через 6 та 12 місяців лікування. Цих хворих поділили на 2 групи: перша (А) – діти (n = 8), яким виконана еластографія печінки до лікування та через 6 місяців; друга (В) – діти (n = 15), яким дослідження здійснене через 1 рік імуносупресивної терапії (2 дітей із групи А увійшли у групу В, що пов'язано з тривалим спостереженням цих пацієнтів у центрі дитячої гепатології).

Результати опрацювали статистично з використанням пакета програм IBM SPSS Statistic версія 22 № 128 від 01.08.2016 р. Загальностатистичний аналіз передбачав обчислення медіани й інтерквартильних інтервалів Me [UQ–LQ]. Для номінальних змінних взаємозв'язок розраховували за допомогою критеріїв Пірсона (χ^2) та Фішера (двобічний). Для порівняння двох залежних вибірок і та після лікування використовували критерій Вілкоксона. Оцінювання напряму, сили та значущості кореляційного зв'язку між різними ознаками виконали, використовуючи непараметричний кореляційний аналіз Тау Кендалла (τ). Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$. Виконали аналіз операційної характеристичної кривої (Receiver Operating Characteristic Curve – ROC) із визначенням AUROC і «точки відсічення», яка відповідає найкращим результатам щодо чутливості та специфічності цього діагностичного методу.

Результати

За результатами обстеження у 72,5 % (n = 30) дітей діагностували виразну стадію фіброзу >F2 за METAVIR ($\chi^2 = 16,2$; $p < 0,001$ між групою дітей із F1–2 і F3–4 METAVIR). За результатами морфологічного дослідження 25,0 % (n = 10) дітей мали ознаки цирозу печінки. За результатами морфологічного дослідження у 70,0 % дітей активність гепатиту (ІГА) була >9 балів за Knodell, із них у 40,0 % відбувся високоактивний запальний процес у печінці ІГА >12 балів за Knodell ($\chi^2 = 3,8$; $p = 0,005$ між групою дітей з ІГА >12 і ІГА 1–3 бали за Knodell). Характеристика груп дітей наведена в таблиці 1.

Для визначення показника жорсткості печінки (у кПа), який може характеризувати виразний фіброз (стадія фіброзу >F2 за METAVIR), в обстежених дітей проведено ROC аналіз із визначенням AUROC і «точки відсічення» для показників еластографії. Інтегральною характеристикою для оцінювання ефективності тесту є площа під ROC-кривою – AUROC (area under ROC). У дослідження включені показники еластографії в кПа усіх обстежених дітей (n = 40).

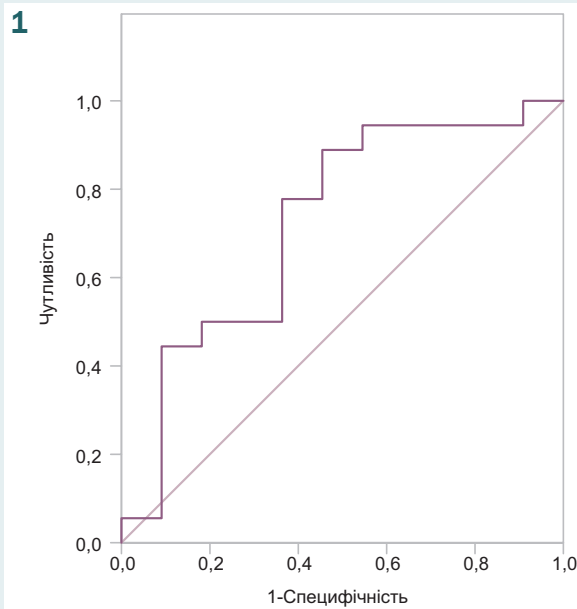


Рис. 1. ROC крива значення показника еластографії печінки для діагностики стадії фіброзу F3 METAVIR.

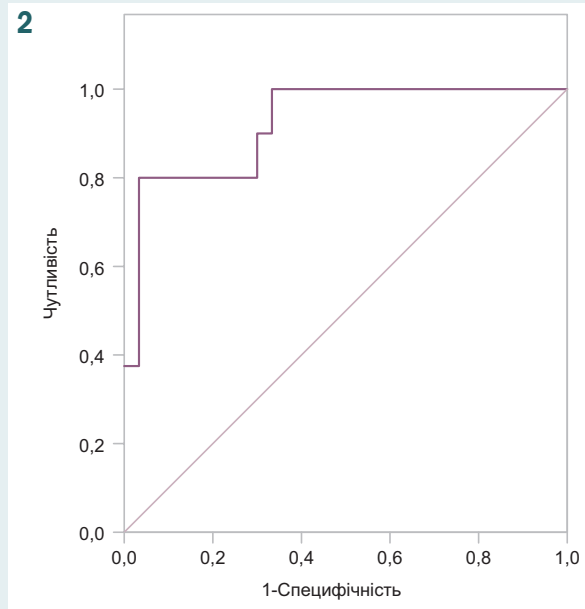


Рис. 2. ROC крива для значення показника еластографії печінки для діагностики стадії фіброзу F4 METAVIR.

Таблиця 2. Кореляційні (τ) зв'язки між показниками гістологічної активності (ІГА) та показниками жорсткості паренхіми печінки в дітей з аутоімунним гепатитом до лікування та на його тлі ($n = 40$)

Показник	Показники жорсткості паренхіми печінки в дітей з АГ до лікування, кПа. I група ($n = 25$)	Показники жорсткості паренхіми печінки в дітей з АГ на фоні лікування, кПа. II група ($n = 15$)
	τ	τ
Активність, бали	0,38*	-0,02

*: відмінність вірогідна ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Лабораторні показники активності гепатиту та жорсткості паренхіми печінки у групі А ($n=8$), Ме [UQ–LQ]

	АЛТ, ОД/л	IgG, г/л	Загальний білірубін, мкмоль/л	Г-глобуліни, %	Жорсткість паренхіми печінки, кПа
Ме [UQ–LQ] до лікування	669 [271–1404]*	11,2[9,9-13]*	28,2 [15,1–49,1]*	23,4 [16,2–29,4]*	12,7 [9,5–14,2]*
Ме [UQ–LQ] через 6 місяців	23 [17–47]	9,19[7,2-12,3]	18,2 [14,8–23,0]	15,2 [13,5–16,2]	9,19 [7,5–11,2]

*: відмінність вірогідна ($p < 0,05$) до та через 6 місяців лікування.

Таблиця 4. Лабораторні показники активності гепатиту та жорсткості паренхіми печінки у групі В ($n = 15$), Ме [UQ–LQ]

	АЛТ, ОД/л	IgG, г/л	Загальний білірубін, мкмоль/л	Г-глобуліни, %	Жорсткість паренхіми печінки, кПа
Ме [UQ–LQ] до лікування	943 [450–1591]*	13,4 [10,5–16,4]*	22,5 [16,4–60,0]*	25,0 [19,5–39,0]*	10,3 [8,1–13,2]*
Ме [UQ–LQ] через 12 місяців	29 [10,5–16,4]	9,67 [7,2–13,0]	12,8 [9,8–15,0]	18,8 [17,4–20,7]	7,6 [5,8–12,5]

*: відмінність вірогідна ($p < 0,05$) до та через 12 місяців лікування.

У 95,0 % ($n = 38$) дітей за результатами морфологічного дослідження біоптату печінки діагностували стадію фіброзу \geq F2 METAVIR (табл. 1). У зв'язку з цим виконати ROC-аналіз для визначення показника еластографії для стадії фіброзу F1 та F2 у дослідженні неможливо.

AUROC для показника еластографії, який відповідає фіброзу F3 дорівнює 0,72 (ДІ 0,53 – 0,93). «Точкою відсічення» для діагностики фіброзу F3 METAVIR було значення показника еластографії 9,4 кПа (чутливість – 79,0 %, специфічність – 64,0 %).

ROC аналіз, виконаний у 10 дітей зі стадією фіброзу F4 METAVIR, показав: AUROC для показника

еластографії, який відповідає стадії фіброзу F4, становить 0,92 (ДІ 0,8–1,0). «Точкою відсічення» для діагностики стадії фіброзу F4 за METAVIR було значення показника еластографії 13,4 кПа (чутливість – 80,0 %, специфічність – 99,8 %).

Для визначення впливу імуносупресивного лікування на показники жорсткості паренхіми печінки виконали аналіз у дітей I та II груп. У дітей I групи показники жорсткості паренхіми печінки становили 14,2 [9,6–18,4] кПа, у дітей II групи – 12,3 [8,1–12,8] кПа. Аналіз взаємозв'язку гістологічної активності гепатиту з показниками жорсткості паренхіми печінки в I і II групах дітей показав: у групі дітей, які

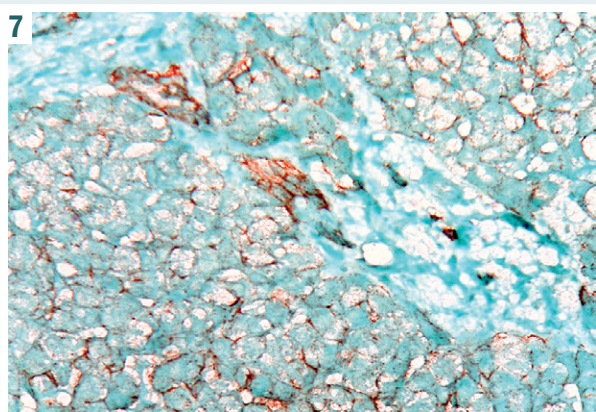
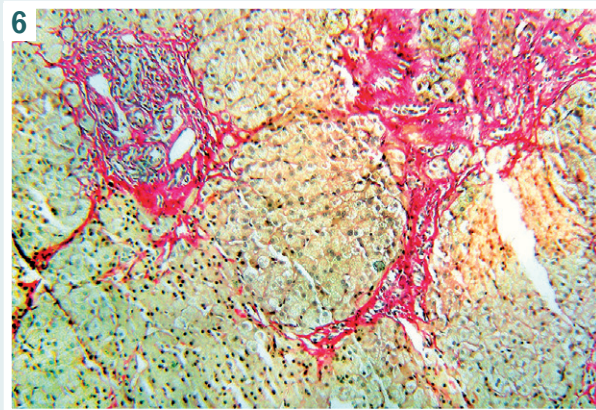
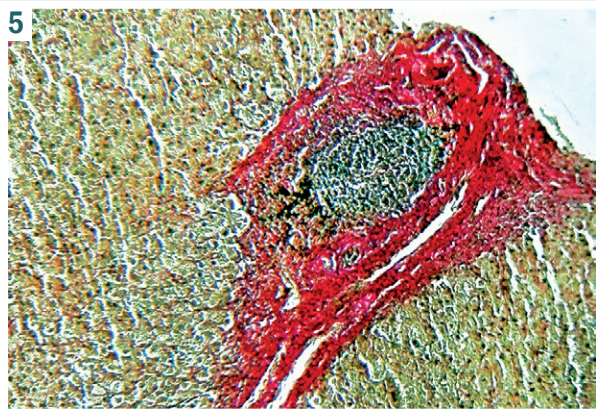
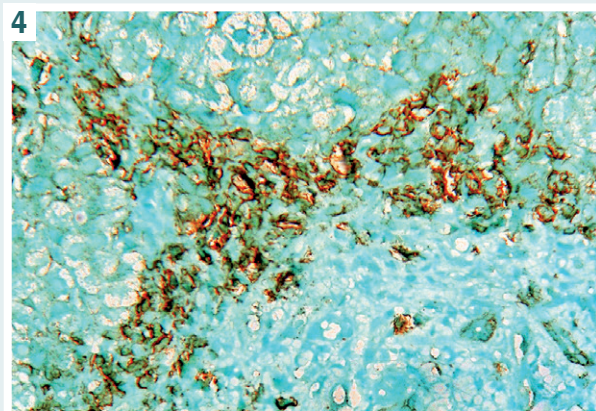
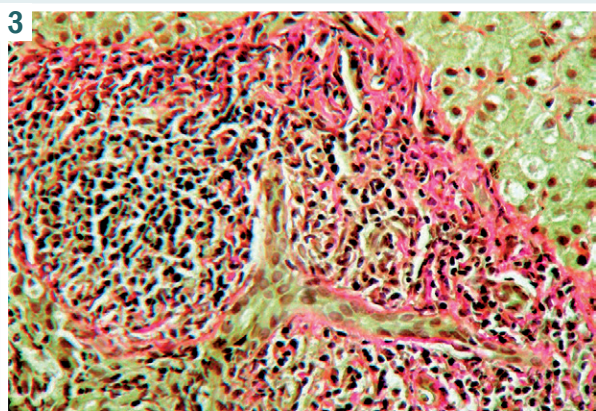


Рис. 3. Виразна поширена лімфоплазмозитарна інфільтрація портального тракту в біопатії печінки дитини віком 12 років до лікування аутоімунного гепатиту. Забарвлення пікрофуксином за ван Гізоном. 36.: 10 × 40.

Рис. 4. Численні CD 138 імунопозитивні плазмозити в біопатії печінки дитини віком 13 років до лікування аутоімунного гепатиту. Мо a-Hu CD 138, Ab-2 Clone M15 (Thermo Fisher Scientific, USA). 36.: 10 × 40.

Рис. 5. Лімфоїдний фолікул у портальному тракту печінки дитини 13 років до лікування аутоімунного гепатиту. Забарвлення пікрофуксином за ван Гізоном. 36.: 10 × 40.

Рис. 6. Помірна лімфоплазмозитарна інфільтрація портальних трактів у дитини віком 3 роки з аутоімунним гепатитом і мультилобулярним цирозом печінки, що отримувала лікування глюкокортикоїдами протягом 6 місяців. Забарвлення пікрофуксином за ван Гізоном. 36.: 10 × 40.

Рис. 7. Поодинокі CD 138 імунопозитивні плазмозити в біопатії печінки дитини віком 3 роки після лікування глюкокортикоїдами аутоімунного гепатиту протягом 6 місяців. Мо a-Hu CD 138 Ab-2 Clone M15 (Thermo Fisher Scientific, USA). 36.: 10 × 40.

отримували лікування на момент виконання пункційної біопсії печінки, гістологічна активність АГ у балах (ІГА) була нижчою порівняно з хворими, які не отримували кортикостероїди (КС) (рис. 3, 4, 5, 6, 7). Для цього здійснили дослідження зв'язку гістологічної активності АГ із показниками жорсткості паренхіми печінки (кПа) за допомогою рангового кореляційного аналізу Тау Кендалла, результати наведені в таблиці 2.

За результатами кореляційного аналізу в I групі дітей з АГ встановлено позитивний значущий взаємозв'язок між гістологічною активністю захворювання в балах і жорсткістю паренхіми печінки – $t = 0,38$ ($p = 0,001$).

У II групі дітей за результатами кореляційного аналізу зафіксували слабкий недостовірний негативний

зв'язок між гістологічною активністю захворювання та жорсткістю паренхіми печінки – $t = -0,02$, $p > 0,05$ ($p = 0,8$).

Для оцінювання впливу імуносупресивної терапії на активність захворювання та показники жорсткості паренхіми печінки здійснили катамнестичний аналіз у 23 пацієнтів. Лабораторні показники, що характеризують активність гепатиту та показники жорсткості паренхіми печінки, наведені в таблицях 3, 4.

Результати свідчать, що через 6 місяців лікування майже в усіх дітей вдалося досягти нормалізації біохімічних показників ($p < 0,05$). У цих хворих одночасно зі зменшенням активності гепатиту спостерігали зниження показників жорсткості паренхіми печінки ($p < 0,05$).

Через 12 місяців у 67,0 % хворих на АГ (n = 10) у групі В вдалося досягти періоду клініко-лабораторної ремісії, що проявилось нормалізацією найбільш інформативних показників аутоімунного процесу (p < 0,05). Показник еластографії до лікування у групі В (n = 15) дорівнював 10,3 кПа [8,1–13,2], через 1 рік – 7,6 кПа [5,8–12,5] (p = 0,013).

В обстежених групах дітей через 6 і 12 місяців лікування ROC-аналіз із визначенням AUROC і «точки відсічення» для показників еластографії не виконали через відсутність повторної біопсії печінки в ці терміни.

Обговорення

У науковій літературі відсутні публікації, що присвячені дослідженню жорсткості паренхіми печінки в дітей з АГ. У дорослих пацієнтів з активним АГ визначили високі показники жорсткості печінки, які прогресивно знижувались зі зменшенням активності гепатиту [2,7]. Дослідження, в яких здійснили порівняння гістологічних змін та еластографії зсувної хвилі, виявили аналогічні тенденції в пацієнтів дитячого віку.

Ультразвукова еластографія є точним методом для діагностики цирозу печінки. Для діагностики відмінності між легким і помірним фіброзом цей метод є менш чутливим. Застосування еластографії для діагностики фіброзу печінки на тлі лікування АГ дає змогу оцінити потенційний ризик прогресування захворювання [6,9].

Результати дослідження свідчать: застосування ультразвукової еластографії зсувної хвилі для оцінювання стадії фіброзу в дітей з АГ у період розгорнутих клінічних проявів недоцільне, оскільки активність гепатиту впливає на показники жорсткості паренхіми печінки. Показники еластографії печінки, отримані через 6 місяців лікування, при біохімічній нормалізації активного запального процесу в печінці можуть свідчити про стадію фіброзу печінки. Зниження показників жорсткості через 12 місяців може свідчити про ймовірну антифібротичну дію імуносупресивного лікування. Отже, в дітей з АГ еластографію печінки варто виконувати щонайменше через 6 місяців імуносупресивного лікування, надалі – моніторинг кожні 6 місяців для визначення ризику прогресування гепатиту.

Висновки

1. У 50,0 % дітей, які хворі на аутоімунний гепатит, стадія фіброзу, встановлена під час гістологічного дослідження біоптатів печінки, збігалася з даними еластографії зсувної хвилі. Використання імуногістохімічного маркера CD 138 навіть при мінімальній його експресії дає можливість встановити діагноз аутоімунний гепатит.

2. За даними еластографії зсувної хвилі, в дітей з аутоімунним гепатитом активність запального процесу в печінці впливає на показники жорсткості паренхіми. При нормалізації біохімічних показників відбувається вірогідне зниження показників жорсткості паренхіми печінки.

3. Для оцінювання стадії фіброзу печінки ультразвукову еластографію зсувної хвилі в дітей з ауто-

імунним гепатитом доцільно виконувати щонайменше через 6 місяців лікування.

4. Вірогідне зниження показників жорсткості паренхіми печінки через 1 рік імуносупресивного лікування свідчить не тільки про зменшення активності запального процесу в печінці, але і про можливе зменшення фіброзу в дітей з аутоімунним гепатитом.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Березенко В. С., д-р мед. наук, професор, керівник відділення дитячої гепатології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», зав. каф. педіатрії № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Задорожна Т. Д., д-р мед. наук, професор, чл.-кор. НАМН України, керівник лабораторії патоморфології, ДУ «Інститут педіатрії акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

Михайлюк Х. З., лікар-ординатор відділення дитячої гепатології, аспірант, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», асистент каф. педіатрії № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Тарасюк Б. А., д-р мед. наук, професор, заступник директора з наукової роботи, ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України», м. Київ.

Коробко В. Ф., молодший науковий співробітник, лікар з ультразвукової діагностики вищої кваліфікаційної категорії та лікар-терапевт, ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України», м. Київ.

Келихевич С. М., канд. мед. наук, науковий співробітник лабораторії патоморфології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ.

Сведения об авторах:

Березенко В. С., д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения детской гепатологии, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика А. Н. Лукьяновой НАМН Украины», зав. каф. педиатрии № 1, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Задорожная Т. Д., д-р мед. наук, профессор, чл.-кор. НАМН Украины, руководитель лаборатории патоморфологии, ГУ «Институт педиатрии акушерства и гинекологии имени академика А. Н. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Михайлюк Х. З., врач-ординатор отделения детской гепатологии, аспирант, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика А. Н. Лукьяновой НАМН Украины», ассистент каф. педиатрии № 1, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Тарасюк Б. А., д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе, ГУ «Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины», г. Киев.

Коробко В. Ф., младший научный сотрудник, врач ультразвуковой диагностики высшей квалификационной категории и врач-терапевт, ГУ «Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины», г. Киев.

Келихевич С. М., канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории патоморфологии, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика А. Н. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев.

Information about authors:

Berezenko V. S., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatric Hepatology SI "Institute of pediatrics, obstetrics and gynaecology named after Academician O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine", Head of the Department of Pediatrics №1 of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Mykhailiuk Kh. Z., MD, Doctor of the Department of Pediatric Hepatology, Postgraduate Student of SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynaecology named after Academician O. M. Lukianova of NAMS of Ukraine", Assistant of the Department of Pediatrics №1 of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
 Zadorozhna T. D., MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of NAMS of Ukraine, Head of the Laboratory of Pathomorphology, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynaecology named after Academician O.M. Lukianova of NAMS of Ukraine", Kyiv.
 Tarasiuk B. A., MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director for Scientific Work SI "Institute of Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology of NAMS of Ukraine", Kyiv.
 Korobko V. F., MD, Junior Researcher, Doctor of Ultrasound Diagnostics of the Highest Qualification Category and Doctor-Therapist, SI "Institute of Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology of NAMS of Ukraine", Kyiv.
 Kelykhevych S. M., MD, PhD, Researcher, Laboratory of Pathomorphology, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynaecology named after Academician O.M. Lukianova of NAMS of Ukraine", Kyiv.

Надійшла до редакції / Received: 15.08.2018
 Після доопрацювання / Revised: 29.10.2018
 Прийнято до друку / Accepted: 01.11.2018

Список літератури

- [1] Transient Elastography (FibroScan) Performs Better Than Non-Invasive Markers in Assessing Liver Fibrosis and Cirrhosis in Autoimmune Hepatitis Patients / L. Guo, L. Zheng, L. Hu, et al. // *Med Sci Monit.* – 2017. – Vol. 23. – P. 5106–5112.
- [2] Transient elastography in autoimmune hepatitis: Timing determines the impact of inflammation and fibrosis / J. Hartl, U. Denzer, H. Ehken, et al. // *Journal of Hepatology.* – 2016. – Vol. 65. – Issue 2. – P. 769–775.
- [3] Patients with typical laboratory features of autoimmune hepatitis rarely need a liver biopsy for diagnosis / E. Björnsson, J. Talwalkar, S. Treeprasertsuk, et al. // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2011. – Vol. 9. – Issue 1. – P. 57–63.
- [4] EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis / European Association for the Study of the Liver, Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado // *Journal of Hepatology.* – 2015. – Vol. 63. – P. 237–264.
- [5] EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology / J. Bamber, D. Cosgrove, C.F. Dietrich, et al. // *Ultraschall Med.* – 2013. – Vol. 34. – Issue 2. – P. 169–84.
- [6] The usefulness of transient elastography, acoustic-radiation-force impulse elastography, and real-time elastography for the evaluation of liver fibrosis / J.H. Chung, H.S. Ahn, S.G. Kim, et al. // *Clin Mol Hepatol.* – 2013. – Vol. 19. – Issue 2. – P. 156–64.
- [7] Transient Elastography (FibroScan) Performs Better Than Non-Invasive Markers in Assessing Liver Fibrosis and Cirrhosis in Autoimmune Hepatitis Patients / L. Guo, L. Zheng, L. Hu, et al. // *Med Sci Monit.* – 2017. – Vol. 23. – P. 5106–5112.
- [8] EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis / European Association for the Study of the Liver // *Journal of Hepatology.* – 2015. – Vol. 63. – Issue 4. – P. 971–1004.
- [9] Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy / E.A. Tsochatzis, K.S. Gurusamy, S. Ntaoula, et al. // *Journal of Hepatology.* – 2011. – Vol. 54. – Issue 4. – P. 650–659.
- [10] Castera L. Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis / L. Castera // *Dig Dis.* – 2015. – Vol. 2015. – Issue 33. – P. 498–503.
- [11] Berzigotti A. Update on ultrasound imaging of liver fibrosis / A. Berzigotti, L. Castera // *Journal of Hepatology.* – 2013. – Vol. 59. – Issue 1. – P. 180–182.
- [12] Transient and 2-Dimensional Shear-Wave Elastography Provide Comparable Assessment of Alcoholic Liver Fibrosis and Cirrhosis / M. Thiele, S. Dettlfeßen, L. Sevelsted Møller, et al. // *Gastroenterology.* – 2016. – Vol. 150. – Issue 1. – P. 123–133.
- [13] Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of Supersonic Shear Imaging, FibroScan and ARFI with liver biopsy / C. Cassinotto, J. Boursier, V. de Lédinghen, et al. // *Hepatology.* – 2016. – Vol. 63. – Issue 6. – P. 1817–17.
- [14] Diagnostic accuracy of two-dimensional shear wave elastography for the non-invasive staging of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B: a cohort study with internal validation / J. Zeng, G. J. Liu, Z. P. Huang, et al. // *Eur Radiol.* – 2014. – Vol. 24. – Issue 10. – P. 2572–81.
- [15] Noninvasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: comparison of Supersonic Shear Imaging with ARFI and Fibroscan / C. Cassinotto, B. Lapuyade, A. Mouries, et al. // *J Hepatol.* – 2014. – Vol. 61. – Issue 3. – P. 550–7.

References

- [1] Guo, L., Zheng, L., Hu, L., Zhou, H., Yu, L., & Liang, W. (2017) Transient Elastography (FibroScan) Performs Better Than Non-Invasive Markers in Assessing Liver Fibrosis and Cirrhosis in Autoimmune Hepatitis Patients. *Med Sci Monit.* 23, 5106–5112. doi: [10.12659/MSM.907300].
- [2] Hartl, J., Denzer, U., Ehken, H., Zenouzi, R., Peiseler, M., Sebode, M., et al. (2016). Transient elastography in autoimmune hepatitis: Timing determines the impact of inflammation and fibrosis. *Journal of Hepatology*, 65(4), 769–775. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.023.
- [3] Björnsson, E., Talwalkar, J., Treeprasertsuk, S., Neuhauser, M., & Lindor, K. (2011) Patients with typical laboratory features of autoimmune hepatitis rarely need a liver biopsy for diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 9(1), 57–63. doi: 10.1016/j.cgh.2010.07.016.
- [4] European Association for the Study of the Liver, Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (2015) EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology*, 63(1), 237–264. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.006.
- [5] Bamber, J., Cosgrove, D., Dietrich, C. F., Fromageau, J., Bojunga, J., Calliada, F., et al. (2013) EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med.* 34(2), 169–84. doi: 10.1055/s-0033-1335205.
- [6] Chung, J. H., Ahn, H. S., Kim, S. G., Lee, Y. N., Kim, Y. S., Jeong, S. W., et al. (2013) The usefulness of transient elastography, acoustic-radiation-force impulse elastography, and real-time elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Clin Mol Hepatol.* 19(2), 156–64. doi: 10.3350/cmh.2013.19.2.156.
- [7] Guo, L., Zheng, L., Hu, L., Zhou, H., Yu, L., & Liang, W. (2017) Transient Elastography (FibroScan) Performs Better Than Non-Invasive Markers in Assessing Liver Fibrosis and Cirrhosis in Autoimmune Hepatitis Patients. *Med Sci Monit.* 23, 5106–5112. doi: 10.12659/MSM.907300.
- [8] European Association for the Study of the Liver (2015) EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology*, 63(4), 971–1004. doi: 10.1016/j.jhep.2015.06.030.
- [9] Tsochatzis, E. A., Gurusamy, K. S., Ntaoula, S., Cholongitas, E., Davidsen, B. R., & Burroughs, A. K. (2011) Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *Journal of Hepatology*, 54(4), 650–659. doi: 10.1016/j.jhep.2010.07.033.
- [10] Castera, L. (2015) Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis. *Dig Dis*, 33, 498–503. doi.org/10.1159/000374097.
- [11] Berzigotti, A., & Castera, L. (2013) Update on ultrasound imaging of liver fibrosis. *Journal of Hepatology*, 59(1), 180–182. doi: 10.1016/j.jhep.2012.12.028.
- [12] Thiele, M., Dettlfeßen, S., Sevelsted Møller, L., Madsen, B. S., Fuglsang Hansen, J., Fiella, A. D., et al. (2016) Transient and 2-Dimensional Shear-Wave Elastography Provide Comparable Assessment of Alcoholic Liver Fibrosis and Cirrhosis. *Gastroenterology*, 150(1), 123–133. doi: 10.1053/j.gastro.2015.09.040.
- [13] Cassinotto, C., Boursier, J., de Lédinghen, V., Lebigoit, J., Lapuyade, B., Cales, P., et al. (2016) Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of Supersonic Shear Imaging, FibroScan and ARFI with liver biopsy. *Hepatology*, 63(6), 1817–27. doi: 10.1002/hep.28394.
- [14] Zeng, J., Liu, G. J., Huang, Z. P., Zheng, J., Wu, T., Zheng, R. Q., et al. (2014) Diagnostic accuracy of two-dimensional shear wave elastography for the non-invasive staging of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B: a cohort study with internal validation. *Eur Radiol.*, 24(10), 2572–81. doi: 10.1007/s00330-014-3292-9.
- [15] Cassinotto, C., Lapuyade, B., Mouries, A., Hiriart, J. B., Vergniol, J., Gaye, D., et al. (2014) Noninvasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: comparison of Supersonic Shear Imaging with ARFI and Fibroscan. *J Hepatol.* 61(3), 550–7. doi: 10.1016/j.jhep.2014.04.044.