

М.Б. Диба^{1*},
В.С. Березенко^{1,2},
О.М. Ткалик¹,
Х.З. Дмитренко¹

ЕФЕКТИВНІСТЬ ІМУНОСУПРЕСИВНОЇ ТЕРАПІЇ В ДІТЕЙ З АВТОІМУННИМ ГЕПАТИТОМ ТА АВТОІМУННИМ СКЛЕРОЗУЮЧИМ ХОЛАНГІТОМ

ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України»¹
відділення дитячої гепатології та коморбідних захворювань у дітей

вул. Платона Майбороди, 8, Київ, 04050, Україна

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця²

пр. Берестейський, 34, Київ, 03057, Україна

SI "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"¹

Department of Hepatology and Comorbidities in Children

Platona Maiborody str., 8, Kyiv, 04050, Ukraine

Bogomolets National Medical University²

Beresteyskiy ave., 34, Kyiv, 03057, Ukraine

*e-mail: marina_dyba@ukr.net

Цитування: Медичні перспективи. 2025. Т. 30, № 3. С. 162-170

Cited: Medicni perspektivi. 2025;30(3):162-170

Ключові слова: автоімунний гепатит, автоімунний склерозуючий холангіт, лікування, біохімічна відповідь, еластографія зсувної хвилі

Key words: autoimmune hepatitis, autoimmune sclerosing cholangitis, treatment, biochemical response, shear wave elastography

Реферат. Ефективність імуносупресивної терапії в дітей з автоімунним гепатитом та автоімунним склерозуючим холангітом. Диба М.Б., Березенко В.С., Ткалик О.М., Дмитренко Х.З. Автоімунні захворювання печінки в дітей, зокрема автоімунний гепатит та автоімунний склерозуючий холангіт, є складною клінічною проблемою через варіабельний перебіг, труднощі діагностики та недостатню ефективність терапії. Попри спільні патогенетичні механізми (порушення імунної регуляції, зв'язок з молекулами головного комплексу гістосумісності II класу, хронічне запалення та фіброз), ці захворювання значно різняться за клінічним перебігом, відповіддю на лікування та прогнозом. Захворюваність на автоімунний гепатит у дітей становить 3-6 випадків на 100 000, тоді як автоімунний склерозуючий холангіт діагностують рідше – 0,2-1,5 на 100 000 дітей. Головною метою терапії є досягнення біохімічної ремісії та запобігання прогресуванню фіброзу. Відсутність біохімічного покращення в перші 6-12 місяців лікування асоціюється з гіршим прогнозом, проте чіткі алгоритми посилення терапії поки не розроблені. Стандартизація біохімічних маркерів для оцінювання ефективності лікування залишається актуальною проблемою. Метою дослідження було проведення порівняльного аналізу ефективності імуносупресивної терапії в дітей з автоімунним гепатитом та автоімунним склерозуючим холангітом на основі оцінки частоти досягнення біохімічної відповіді. Проведено ретроспективний аналіз ефективності імуносупресивної терапії в дітей та підлітків з автоімунними захворюваннями печінки протягом перших 12 місяців, які перебували на лікуванні у відділенні дитячої гепатології з 2016 до 2024 року. Сформовано 2 групи: 1 – автоімунний гепатит (n=84); 2 – автоімунний склерозуючий холангіт (n=38). Діти 2-ї групи мали вищий рівень гамма-глутамілтрансферази на момент дебюту (p=0,003) та частіше мали запальні захворювання кишківника (68% проти 9,5%, p<0,0001). Рання біохімічна відповідь через 4 тижні терапії була досягнута у 86% та 82% дітей 1-ї та 2-ї групи відповідно (p>0,05). Через 6 місяців повну біохімічну відповідь мали 50% дітей 1-ї та 32% 2-ї групи (p=0,07). Через 12 місяців повну відповідь мали 73% та 47% відповідно (p=0,007). Еластографія показала зниження жорсткості печінки в обох групах (p<0,0001 та p=0,002 відповідно). Отже, у дітей з автоімунним склерозуючим холангітом ефективність стандартної імуносупресивної терапії протягом перших 12 місяців лікування суттєво нижча порівняно з автоімунним гепатитом. Показник жорсткості печінки, за даними еластографії, може слугувати додатковим об'єктивним критерієм оцінювання ефективності терапії.

Abstract. Effectiveness of immunosuppressive therapy in children with autoimmune hepatitis and autoimmune sclerosing cholangitis. Dyba M.B., Berezenko V.S., Tkalyk O.M., Dmytrenko Kh.Z. Autoimmune liver diseases in children, particularly autoimmune hepatitis and autoimmune sclerosing cholangitis, represent a challenging clinical issue due to their variable clinical course, diagnostic complexity, and suboptimal therapeutic efficacy. Despite common pathogenetic mechanisms, including impaired immune regulation, association with class II major histocompatibility

complex molecules, chronic inflammation, and fibrosis, these conditions differ significantly in clinical presentation, treatment response, and prognosis. The incidence of autoimmune hepatitis in children is 3-6 cases per 100,000, whereas autoimmune sclerosing cholangitis is rarer, diagnosed in 0.2-1.5 cases per 100,000 children. The primary therapeutic goal is achieving biochemical remission and preventing fibrosis progression. A lack of biochemical improvement within the first 6-12 months of treatment is associated with poorer outcomes; however, clear algorithms for intensifying therapy have not yet been established. Standardizing biochemical markers for assessing treatment effectiveness remains a relevant issue. The aim of this study was to perform a comparative analysis of immunosuppressive therapy effectiveness in children with autoimmune hepatitis and autoimmune sclerosing cholangitis based on the evaluation of biochemical response rates. We conducted a retrospective analysis of immunosuppressive therapy effectiveness during the first 12 months in children and adolescents with autoimmune liver diseases treated in the pediatric hepatology department for 2016 to 2024. Two groups were formed: group 1 – autoimmune hepatitis (n=84), and group 2 – autoimmune sclerosing cholangitis (n=38). At disease onset, children in group 2 exhibited higher gamma-glutamyltransferase levels ($p=0.003$) and more frequently had inflammatory bowel disease (68% vs. 9.5%, $p<0.0001$). Early biochemical response was achieved in 4 weeks of therapy in 86% of group 1 and 82% of group 2, respectively ($p>0.05$). In 6 months, complete biochemical response was observed in 50% of group 1 and 32% of group 2 ($p=0.07$). In 12 months, complete response rates were 73% and 47%, respectively ($p=0.007$). Elastography indicated a significant decrease in liver stiffness in both groups ($p<0.0001$ and $p=0.002$, respectively). Thus, children with autoimmune sclerosing cholangitis demonstrate significantly lower efficacy of immunosuppressive therapy within the first 12 months compared to autoimmune hepatitis. Liver stiffness measurement by elastography may serve as an additional objective criterion for evaluating treatment effectiveness.

Автоімунні захворювання печінки (АЗП) у дітей, зокрема автоімунний гепатит (АІГ) та автоімунний склерозуючий холангіт (АСХ), є складною клінічною проблемою через варіабельність клінічного перебігу, труднощі в діагностиці та обмежену ефективність стандартних методів лікування [1, 2, 3]. Об'єднання АІГ та АСХ у групу АЗП базується на спільності патогенетичних механізмів, таких як наявність автоантитіл, порушення імунної толерантності та хронічне запалення, генетичної схильності, а також морфологічних змін, включаючи запалення і фіброз. Характерним для цих захворювань є прогресуючий перебіг, що може призводити до фіброзу, цирозу або печінкової недостатності [3, 4].

Автоімунний гепатит уражає гепатоцити, спричиняючи активне запалення в паренхімі печінки. Захворювання характеризується підвищенням рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ), а також імуноглобулінів класу G (IgG), що відображає високу активність автоімунного процесу. АІГ асоціюється з алелями HLA-DR3 та HLA-DR4. Захворюваність на АІГ серед дітей становить 0,23-0,4 випадка на 100 000 населення на рік, а поширеність – 2,4-9,9 на 100 000 дитячого населення [5, 6, 7]. За умови своєчасної діагностики та імуносупресивної терапії до 80% пацієнтів досягають ремісії, а прогноз є відносно сприятливим [8, 9, 10].

Для АСХ характерні ознаки як АІГ, так і первинного склерозуючого холангіту (ПСХ), з ураженням гепатоцитів і жовчних проток. Епідеміологічні дані свідчать, що АСХ є рідкісним захворюванням з поширеністю 0,1-0,6 випадка на 100 000 дітей у США та Канаді; водночас даних щодо частоти в Європі немає. АСХ також

демонструє зв'язок з HLA-алелями (human leukocyte antigen), подібними до АІГ [9]. За результатами досліджень, майже 50% дітей з АІГ мають ознаки АСХ [2, 3]. Морфологічно АСХ характеризується портальним запаленням, некрозом гепатоцитів і проліферацією жовчних проток з розвитком фіброзу [11, 12]. У лабораторних дослідженнях спостерігається підвищення трансаміназ, лужної фосфатази (ЛФ) і гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) [13]. Існує припущення, що АСХ є «запальною» фазою первинного склерозуючого холангіту (ПСХ), яка проявляється на ранніх стадіях перебігу ПСХ, і в подальшому сформується класичний фенотип ПСХ у старшому віці [14]. Прогноз АСХ є менш сприятливим, ніж АІГ, оскільки стандартна імуносупресивна терапія часто не дозволяє досягти повної ремісії, а також через високий ризик розвитку цирозу та холестазу. Однак, порівняно з ПСХ, за умови своєчасної діагностики та лікування прогноз може бути кращим через менш поширене ураження жовчних проток. АСХ частіше зустрічається в дітей, що робить його важливим об'єктом уваги в педіатричній гастроентерології [15]. Лікування АСХ включає імуносупресивну терапію для контролю автоімунного запалення, а також урсодезоксихолеву кислоту, яка сприяє зменшенню холестазу, покращенню відтоку жовчі та потенційному уповільненню фіброзу жовчних проток. У разі декомпенсації захворювання показана трансплантація печінки. Імуносупресивна терапія при АСХ є достатньо ефективною для досягнення біохімічної відповіді, проте її вплив на прогресування фіброзних змін у жовчних протоках залишається обмеженим [2, 8, 16].

Важливим аспектом лікування є оцінювання його ефективності, яке дозволяє об'єктивно та вчасно визначити як позитивну відповідь, так і відсутність належного терапевтичного ефекту, що дає змогу своєчасно оптимізувати стратегію лікування. Оцінювання ефективності лікування є ключовим завданням у веденні дітей з АЗП, оскільки дозволяє вчасно визначити рефрактерних до терапії пацієнтів та адаптувати лікувальні стратегії. Сьогодні запропоновано біохімічні критерії оцінювання ефективності терапії АЗП, які слугують важливим інструментом для моніторингу лікування, його корекції та прогнозування клінічних результатів [17]. Зважаючи на це, у цьому дослідженні проведено порівняльний аналіз ефективності імуносупресивної терапії в дітей з АІГ та АСХ на основі оцінки частоти досягнення біохімічної відповіді.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Ретроспективне дослідження проведено на основі аналізу медичної документації дітей віком 2-18 років з автоімунним гепатитом (АІГ; n=112), автоімунним склерозуючим холангітом (АСХ) та Overlap-синдромом (АІГ/ПСХ; n=52), які отримували лікування у відділенні дитячої гепатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України» у період з 2015 до 2024 року. У 2024 році установі надано нову назву – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України». Дослідження проведено відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації ВМА «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» [18] та «Загальній декларації про біоетику та права людини» (ЮНЕСКО), схвалене комітетом з етики ДУ ІПАГ (протокол № 6 від 21.12.2023 р.).

Діагностика АІГ та АСХ базувалася на сучасних рекомендаціях та включала аналіз клінічних даних, біохімічних та імунологічних показників, результати інструментальних досліджень, а також гістологічне дослідження біоптатів печінки [5, 8, 13, 19, 20]. Пацієнтів з ≥ 7 балами за діагностичною шкалою вважали такими, що мають підтверджений АІГ, а пацієнтів з < 7 балами – серонегативний АІГ за умови наявності типової морфологічної картини та відсутності змін жовчних проток. Автоімунний склерозуючий холангіт діагностували за наявності лабораторних та морфологічних ознак АІГ у поєднанні з гістологічними або візуалізаційними змінами, характерними для склерозуючого холангіту. Діагноз підтверджували при сумі балів ≥ 7 за діагностичною шкалою ESPGHAN [13]. Усі учасники дослідження пройшли обстеження для виклю-

чення вірусних гепатитів і спадкових метаболічних захворювань печінки. У ретроспективному аналізі враховували результати моніторингових лабораторних та інструментальних досліджень, проведених у рамках рутинної діагностики. Лабораторні дослідження включали загальний аналіз крові, коагулограму (міжнародне нормалізоване відношення) та біохімічний аналіз крові (аспартатамінотрансфераза (АСТ), аланінаміно-трансфераза (АЛТ), гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ), лужна фосфатаза (ЛФ), загальний білірубін, загальний білок, альбумін, γ -глобуліни), імунологічні показники – рівень загального імуноглобуліну G (IgG), наявність автоантитіл (ANA, SMA, LKM-1, pANCA, LC1).

Інструментальні дослідження включали ультразвукове дослідження для оцінювання стану печінки, жовчних шляхів, наявності портальної гіпертензії. Для визначення жорсткості паренхіми печінки використовували еластографію, відповідно до рекомендацій Європейської федерації ультразвуку в медицині та біології (EFSUMB). У 2015-2019 рр. еластографію печінки виконували на сканері «Радмир ULTIMA», з 2019 року – на ультразвуковій системі Aplio i800 (Canon Medical Systems) (двовимірна зсувнохвильова еластографія (2D-SWE)). Магнітно-резонансна холангіопанкреатографія (МРХПГ) для візуалізації змін у жовчних протоках проведена в 36 дітей з АСХ. Черезшкірна пункційна біопсія печінки проведена всі дітям під час встановлення діагнозу або після зникнення коагулопатії. Ілеоколоноскопія проведена в 33 пацієнтів з АСХ та в 14 дітей з АІГ. Езофагогастроудоденоскопія (ЕГДС) виконана в пацієнтів з цирозом печінки та/або тромбоцитопенією (≤ 150 тис/мкл) для діагностики варикозно розширених вен стравоходу (ВРВС) (n=62). Використані методи забезпечили комплексну оцінку стану печінки, жовчних шляхів та ускладнень захворювань.

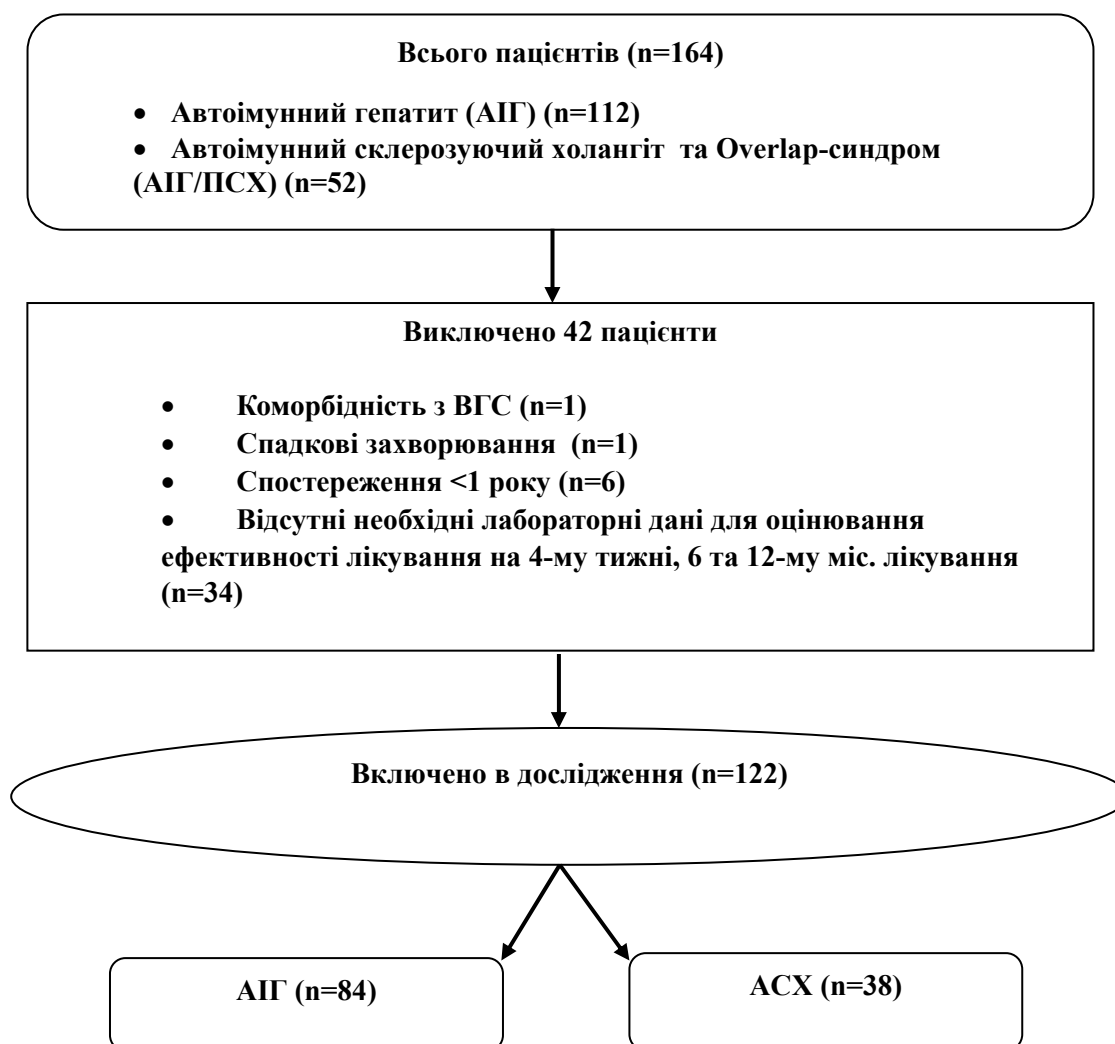
Критерії включення:

- вік пацієнтів: 2-18 років;
- підтверджений діагноз АІГ або АСХ за даними лабораторних, інструментальних та гістологічних методів дослідження;
- наявність повних даних щодо лабораторних, морфологічних та інструментальних показників у визначені часові проміжки: до початку лікування, на 6-му та 12-му місяцях терапії.

Критерії виключення:

- вірусні гепатити В і С;
- спадкові захворювання печінки;
- спостереження < 1 року або відсутність необхідних лабораторних даних для оцінювання ефективності лікування.

Згідно з критеріями включення та виключення, до дослідження увійшли 122 дитини, розподілені на дві групи залежно від діагнозу: АІГ (n=84), АСХ (n=38) (рис.).



Алгоритм включення пацієнтів у дослідження

Методи оцінювання ефективності лікування

Для оцінювання ефективності лікування використовували рекомендації міжнародної групи з аутоімунного гепатиту [17].

Повна біохімічна відповідь: нормалізація трансаміназ (АЛТ, АСТ) та рівня IgG до верхньої межі норми (ВМН) протягом 6 місяців після початку терапії.

Недостатня відповідь: відсутність повної біохімічної відповіді через 6 місяців лікування.

Відсутність відповіді: <50% зниження рівнів АЛТ та АСТ протягом 4 тижнів після початку терапії.

Непереносимість лікування: реєструвалася при виникненні побічних ефектів, які призводили до припинення застосування препаратів.

Діти з АІГ та АСХ отримували комбіновану терапію, яка включала кортикостероїди та імуномодулятори. Преднізолон призначався в початковій дозі 1,5-2 мг/кг/добу (максимально 60 мг/добу) протягом перших двох тижнів лікування, після чого дозу поступово знижували до підтримувальної 2,5-5 мг/добу. Будесонід призначався в дозі 9 мг/добу з подальшим переходом на підтримувальну дозу 6 мг/добу. Азатиоприн у дозі до 2 мг/кг/добу був основним препаратом для тривалої терапії. У разі непереносимості азатиоприну або неефективності терапії застосовували препарати другої лінії, такі як мікофенолат мофетил (40 мг/кг/добу, максимальна доза 2 г/добу), 1 дитина отримувала циклоспорин 6 мг/кг/добу. Пацієнти із супутніми запальними захворюваннями

кишківника (ЗЗК) додатково отримували месалазин 60-80 мг/кг/добу. Всі пацієнти з АІГ та АСХ отримували урсодезоксихолеву кислоту (УДХК) у дозі 10-20 мг/кг/добу.

Статистичний аналіз виконано за допомогою програми GraphPad Prism, версія 9.5.1 (GraphPad Software, США; ліцензія № GPS-2722055-TFUY-8BF20). Вірогідними вважали результати порівнянь при значенні ймовірності похибки $p < 0,05$. Перевірка гіпотези про нормальність розподілу здійснювалася за критеріями Колмогорова-Смирнова. Безперервні змінні представлені як середнє значення \pm стандартне відхилення (SD) або медіани (Me) з міжквартильним інтервалом між 25 та 75 перцентилями [Q25; Q75], залежно від характеру розподілу. Для порівняння середніх значень кількісних показників використовували

двобічний критерій Стьюдента (t) або U-критерій Манна-Вітні залежно від характеру розподілу. Точний тест Фішера використовували для порівняння частот ознак між групами. Для оцінювання відмінностей між парними залежними вибірками для порівняння показників до лікування та на 12-му місяці лікування застосовували критерій Вілкоксона (Wilcoxon signed-rank test) [21].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнтів у досліджуваних групах був практично однаковий і становив: 10,4 \pm 3,8 року в пацієнтів з АІГ та 11,1 \pm 4,1 року – у групі АСХ ($p > 0,05$), таблиця 1. Проте розподіл за статтю між групами суттєво відрізнявся. У групі пацієнтів з АІГ частка дівчаток становила 81%, у групі з АСХ – 47% ($p = 0,001$).

Таблиця 1

Клініко-лабораторні та морфологічні показники в пацієнтів з автоімунними захворюваннями печінки перед початком лікування

Параметри	АІГ (n=84)	АСХ (n=38)
Вік, роки (Mean \pm SD)	10,4 \pm 3,8	11,1 \pm 4,1
Дівчатка, n (%)	68 (81)*	18 (47)
Тромбоцити, Ме [Q25; Q75]	215 [164; 320]	245 [169; 411]
АЛТ, Ме [Q25; Q75]	648 [255; 970,5]	383 [241; 768,5]
АСТ, Ме [Q25; Q75]	528 [248,5; 970,5]	320 [200; 741]
ГГТ, Ме [Q25; Q75]	95,5 [44; 165,5]**	167 [81,5; 300]
Білірубін, Ме [Q25; Q75]	45 [22,5; 91]	32 [15; 80]
Загальний білок, г/л, Ме [Q25; Q75]	84 [76; 91]	87 [81; 93]
Альбумін, г/л, Ме [Q25; Q75]	38 [32; 40]	36 [32; 40]
МНВ, Ме [Q25; Q75]	1,3 [1,1; 1,5]	1,4 [1,2; 1,7]
IgG, г/л, Ме [Q25; Q75]	16 [13; 24]	22 [16; 29]
γ -глобуліни, %, Ме [Q25; Q75]	30 [24; 42]	30 [27; 46]
Фіброз 0–2 ст., n (%)	29 (34,5)	13 (34)
Фіброз 3–4 ст., n (%)	55 (65,5)	25 (66)
Еластографія печінки, кПа, Ме [Q25; Q75]	11 [9; 15]	11 [8; 15]
Цироз печінки, n (%)	23 (27)	11 (29)
Портальна гіпертензія, n (%)	18 (21)	11 (29)
ВРВС, n (%)	11 (13)	4 (10,5)
ЗЗК, n (%)	8 (9,5)*	26 (68)

Примітки: n – кількість дітей у групі; Ме – медіана; Q25 – перший квартиль; Q75 – третій квартиль; * – статистично значущі відмінності між групами за точним критерієм Фішера ($p < 0,05$); ** – статистично значущі відмінності між групами за U-критерієм Манна-Вітні ($p < 0,05$).



Аналіз лабораторних показників не виявив суттєвих відмінностей між групами, окрім показника ГГТ. Пацієнти з АСХ мали більш виражене підвищення рівня ГГТ в сироватці крові в дебюті захворювання порівняно з АІГ ($p=0,003$).

Групи дітей не відрізнялись за стадіями фіброзу печінки ($p>0,05$) та часткою цирозу печінки ($p>0,05$). Частота портальної гіпертензії також не мала суттєвих відмінностей між групами, становлячи 21% та 29% відповідно, $p>0,05$, а варикозного розширення вен стравоходу (ВРВС) – 13% та 10,5% відповідно, $p>0,05$.

Запальні захворювання кишківника значно частіше були в дітей з АСХ, ніж АІГ (68% та 9,5% відповідно, $p<0,001$), що може вказувати на

відмінності в патогенезі цих захворювань, підкреслюючи, що ЗЗК є важливим супутнім компонентом уражень, характерних для холангіопатій (АСХ і ПСХ).

Ефективність імуносупресивної терапії при АЗП значною мірою визначається швидкістю досягнення біохімічної ремісії. Рання біохімічна відповідь (4-й тиждень лікування) вважається важливим прогностичним маркером, який може свідчити про сприятливий перебіг захворювання та зниження ризику прогресування фіброзу. У групах пацієнтів з АІГ та АСХ через 4 тижні терапії біохімічна відповідь була досягнута у 86% та 82% пацієнтів відповідно ($p>0,05$), таблиця 2.

Таблиця 2

Ефективність лікування дітей з АЗП на 1, 6 та 12-му місяці лікування

Параметри	1-й місяць n (%)	6-й місяць n (%)	12-й місяць n (%)
Біохімічна відповідь на 4-му тижні			
АІГ (n=84)	72 (86)	-	-
АСХ, (n=38)	31 (82)	-	-
Повна біохімічна відповідь на 6 та 12-му місяці лікування			
АІГ (n=84)	-	42 (50)	62 (73)*
АСХ (n=38)	-	12 (32)	18 (47)

Примітки: n – кількість дітей у групі; * — статистично значущі відмінності між групами за точним критерієм Фішера ($p<0,05$).

Через 6 місяців лікування повна біохімічна відповідь була досягнута в 50% пацієнтів з АІГ та лише в 32% пацієнтів з АСХ ($p=0,07$). Через 12 місяців лікування повну біохімічну відповідь досягли 73% дітей з АІГ та лише 47% з АСХ ($p=0,007$). Нижчі показники біохімічної відповіді в пацієнтів з АСХ, порівняно з АІГ, можуть бути пов'язані із супутнім ураженням жовчних проток, що ускладнює медикаментозний контроль запального процесу.

Ми також проаналізували динаміку жорсткості паренхіми печінки, оціненої за допомогою еластографії як потенційного критерію ефективності терапії. Порівняння показників на початку лікування та через 12 місяців виявило значне зниження жорсткості печінкової тканини в групах АІГ та АСХ ($p<0,001$ та $p=0,002$ відповідно) (табл. 3).

Таблиця 3

Динаміка показників жорсткості печінкової тканини (еластографія, кПа) у дітей з автоімунними захворюваннями печінки на фоні терапії

Показник	0 міс Me [Q25; Q75]	12 міс Me [Q25; Q75]	Значення p
АІГ (n=84)	11 (9;15)*	8 (6;10)	$p < 0.001$
АСХ (n=38)	11 (8;15)*	8 (7;11)	$p = 0,002$

Примітки: n – кількість дітей у групі; Me – медіана; Q25 – перший квантиль; Q75 – третій квантиль; *— статистично значущі відмінності між групами за критерієм Вілкоксона для парних вибірок ($p<0,05$).

Результати дослідження показують, що діти з АІГ та АСХ по-різному реагують на імуносупресивну терапію. Це свідчить про відмінності в патогенетичних механізмах цих захворювань і вказує на необхідність удосконалення підходів до лікування, особливо для пацієнтів з АСХ.

Оцінка біохімічної відповіді є важливим критерієм ефективності імуносупресивної терапії в пацієнтів з АЗП. Hartl et al. (2018) у своєму дослідженні показали, що нормалізація біохімічних показників у перші 4-8 тижнів лікування асоціюється з кращим довготривалим прогнозом; пацієнти, які досягали біохімічної ремісії на ранніх етапах терапії, рідше мали прогресування фіброзу та потребували трансплантації печінки в подальшому [22].

У нашому дослідженні рання біохімічна відповідь через 4 тижні лікування була досягнута у 86% пацієнтів з АІГ та 82% пацієнтів з АСХ ($p > 0,05$), що підтверджує високу ефективність імуносупресивної терапії в ранні терміни лікування. Аналогічні результати отримані в дослідженні Deneau et al. (2013), де у 80% дітей з АСХ спостерігалася нормалізація біохімічних показників протягом перших 4-6 тижнів лікування [23]. Отримані результати підтверджують, що своєчасна діагностика та ранній початок імуносупресивної терапії сприяють ефективному контролю автоімунного процесу в більшості пацієнтів.

Оцінка біохімічної відповіді на 6-му місяці терапії є ключовим критерієм контролю ефективності лікування в пацієнтів з АЗП. Критерієм повної біохімічної відповіді на цьому етапі вважається нормалізація рівнів АЛТ, АСТ та IgG в сироватці крові. За нашими даними, через 6 місяців лікування повна біохімічна відповідь була досягнута в 50% пацієнтів з АІГ та лише в 32% пацієнтів з АСХ ($p = 0,07$). Отримані результати демонструють достатньо низький рівень досягнення повної біохімічної відповіді як у дітей з АІГ, так і в дітей з АСХ порівняно з даними інших досліджень [24]. Наприклад, за даними Hartl et al. (2018), біохімічна ремісія через 6 місяців становила 60-70% у пацієнтів з АІГ, тоді як у пацієнтів із супутніми захворюваннями жовчних проток цей показник був зіставним з нашими результатами – 35-40% [22]. За результатами іншого дослідження, проведеного в дорослих, частота повної біохімічної відповіді на 6-му місяці становила 57,7% [25]. Одним з можливих факторів низької частоти біохімічної відповіді через 6 місяців є певна розбіжність у схемі зниженні дози ГКС, що може слугувати причиною реактивації автоімунного процесу. Чинні рекомендації щодо зниження дози ГКС є

стандартними, а рекомендації щодо термінів включення азатиоприну в схему лікування дітей з АЗП варіюють [13,16]. Ми детально не аналізували схеми імуносупресивної терапії, але можемо зазначити, що термін включення азатиоприну в схему лікування становив від 2 до 5 тижнів від початку прийому ГКС. Низька частота біохімічної відповіді в дітей з АСХ (32%), порівняно з АІГ (50%), може пояснюватися відмінностями в патогенезі цих захворювань. При АІГ основним механізмом ураження є запалення гепатоцитів, тоді як при АСХ пошкоджуються жовчні протоки, що значно ускладнює лікування і знижує його ефективність [13, 26, 27].

Згідно з нашими даними, через 12 місяців терапії повна біохімічна відповідь була досягнута в 73% пацієнтів з АІГ проти 47% з АСХ ($p = 0,007$), що свідчить про вищу ефективність стандартної імуносупресивної терапії при АІГ, тоді як терапевтична відповідь у випадках АСХ залишається значно нижчою. У дослідженні, проведеному в King's College Hospital (Лондон, Великобританія, 2019 р), не було виявлено відмінностей між АІГ та АСХ в досягненні повної біохімічної відповіді після 12 місяців лікування (43% дітей з АІГ та 55% дітей з АСХ) [28]. Серед дорослих з АІГ частота досягнення повної біохімічної відповіді через 12 місяців становила 64%. Крім того, дослідники зазначили, що тривале збереження підвищених рівнів АЛТ або АСТ асоціюється з погіршенням довгострокової виживаності [22]. За результатами дослідження Pape S., 2019, встановлено, що застосування вищої дози преднізону на початку лікування АІГ у дорослих асоціюється з більш швидкою нормалізацією рівня аланінамінотрансферази АЛТ через 12 місяців, а також із покращенням довгострокової виживаності [29, 30].

Аналіз динаміки жорсткості печінки, визначеної методом еластографії як потенційного критерію оцінювання ефективності терапії, показав, що через 12 місяців лікування показники жорсткості печінки значно знизилися як у дітей з АІГ ($p < 0,001$), так і з АСХ ($p = 0,002$). Ці дані підтверджують, що імуносупресивна терапія впливає на морфологічні зміни в печінці, зокрема сприяє зниженню активності запального процесу. Як ми показали раніше, показник жорсткості печінки (2D-SWE) корелює з рівнем АЛТ, а також є статистично значущим предиктором повної біохімічної ремісії за даними логістичної регресії [27]. Схожі результати були отримані Hartl et al. (2018), які довели, що оцінювання жорсткості печінки є корисним інструментом для моніторингу ефективності терапії в пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки [22].

Результати нашого дослідження підкреслюють необхідність подальшого вдосконалення підходів до терапії АЗП і особливо АСХ, оскільки стандартні імуносупресивні схеми демонструють значно нижчу ефективність порівняно з АІГ.

Не менш важливим є пошук додаткових критеріїв ефективності лікування, які б дозволяли оцінювати стан печінкової тканини не лише за біохімічними показниками, але й з урахуванням структурних змін. У цьому контексті перспективним є застосування еластографії для оцінювання жорсткості печінки як додаткового критерію ефективності терапії. У нашому дослідженні продемонстровано, що показники жорсткості печінки суттєво знижувалися в пацієнтів, які отримували імуносупресивну терапію, що може свідчити про зменшення активності запалення та можливу регресію фіброзу. Надалі варто розглянути поєднання біохімічних та еластографічних параметрів як комбінованого критерію оцінювання ефективності лікування.

ВИСНОВКИ

1. Стандартна імуносупресивна терапія є ефективною для досягнення повної біохімічної ремісії в більшості дітей з автоімунним гепатитом, тоді як при автоімунному склерозуючому

холангіті її ефективність протягом першого року спостереження є нижчою.

2. Визначення жорсткості печінки методом еластографії може бути додатковим критерієм оцінювання ефективності імуносупресивної терапії.

Внески авторів:

Діба М.Б. – концептуалізація, методологія, дослідження, аналіз, написання статті, редагування;

Березенко В.С. – рецензування та редагування;

Ткалик О.М., Дмитренко Х.З. – дослідження.

Фінансування. Робота є фрагментом науково-дослідних робіт: 2016-2018 рр. «Дослідження ролі вітаміну D залежних механізмів розвитку адаптаційних можливостей організму в критичні періоди дитинства та патогенезі хронічної соматичної патології у дітей», № державної реєстрації: 01.16U001202; 2019-2021 рр. «Дослідження ролі вітаміну D залежних механізмів розвитку адаптаційних можливостей організму в критичні періоди дитинства та патогенезі хронічної соматичної патології у дітей», № державної реєстрації 01.16U001202; 2022-2023 рр. «Оптимізувати методи профілактики і корекції недостатності та дефіциту вітаміну D у здорових дітей з груп ризику та при ревматичних хворобах і хронічних гепатитах», № державної реєстрації 01.16U001202.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Kemme S, Mack CL. Pediatric autoimmune liver diseases: autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *Pediatr Clin North Am.* 2021;68(6):1293-307. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2021.07.006>
2. Nastasio S, Mosca A, Alterio T, Sciveres M, Maggioro G. Juvenile autoimmune hepatitis: Recent advances in diagnosis, management and long-term outcome. *Diagnostics.* 2023;13:2753. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13172753>
3. Di Giorgio A, Vergani D, Mieli-Vergani G. Cutting edge issues in juvenile sclerosing cholangitis. *Dig Liver Dis.* 2022;54:417-27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.06.028>
4. Ricciuto A, Kamath BM, Hirschfield GM, Trivedi PJ. Primary sclerosing cholangitis and overlap features of autoimmune hepatitis: A coming of age or an age-ist problem? *J Hepatol.* 2023;79(2):567-75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.02.030>
5. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the management of autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2025;83(2):453-501. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.03.017>
6. Ramonet M, Ramirez-Rodriguez N, Chávez FÁ, Arregui MC, Boldrini G, Osorio VB, et al. Autoimmune hepatitis in pediatrics: A review by the Working Group of the Latin American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Arch Argent Pediatr.* 2022;120:281-7. doi: <https://doi.org/10.5546/aap.2022.eng.281>
7. Ludz C, Stirnimann G, Semela D, Mertens J, Kremer AE, Sinnreich MF, et al. Epidemiology, clinical features and management of autoimmune hepatitis in Switzerland: A retrospective and prospective cohort study. *Swiss Med Wkly.* 2023;153:40102. doi: <https://doi.org/10.57187/smw.2023.40102>
8. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020;72:671-722. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.31065>
9. Wang P, Yuksel M, Gabeta S, Graham J, Husain M, Blackmore LJ, et al. HLA alleles predisposing to autoimmunity are linked to impaired immunoregulation in patients with juvenile autoimmune liver disease and in their first-degree relatives. *J Autoimmun.* 2025;154:103436. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2025.103436>
10. Sutton H, Tayler R, Chalmers I, Cowieson J, Fraser K, Henderson P, et al. The epidemiology of pediatric autoimmune hepatitis in Scotland. *JPGN Rep.* 2022;3:e223. doi: <https://doi.org/10.1097/pg9.0000000000000223>
11. Warner S, Rajanayagam J, Russell E, Lloyd C, Ferguson J, Kelly DA, et al. Biliary disease progression in

- childhood-onset autoimmune liver disease: A 30-year follow-up into adulthood. *JHEP Rep.* 2024;6:100901. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100901>
12. Anderson CM, Welle CL, Ludwig DR, Anderson MA, Khot R, Itani M, et al. Autoimmune disorders of the liver and biliary tract. *Radiographics.* 2025;45:e240126. doi: <https://doi.org/10.1148/rg.240126>
13. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A, et al. Diagnosis and management of pediatric autoimmune liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66:345-60. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001801>
14. Ricciuto A, Kamath BM, Hirschfield GM, Trivedi PJ. Primary sclerosing cholangitis and overlap features of autoimmune hepatitis: A coming of age or an age-ist problem? *J Hepatol.* 2023;79:567-75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.02.030>
15. Stevens JP, Gupta NA. Recent insights into pediatric primary sclerosing cholangitis. *Clin Liver Dis.* 2022;26:489-519. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.03.009>
16. Di Giorgio A, Hadzic N, Dhawan A, Deheragoda M, Heneghan MA, Vergani D, et al. Seamless management of juvenile autoimmune liver disease: Long-term medical and social outcome. *J Pediatr.* 2020;218:121-129.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.11.028>
17. Pape S, Snijders RJALM, Gevers TJG, Chazouilleres O, Dalekos GN, Hirschfield GM, et al. Systematic review of response criteria and endpoints in autoimmune hepatitis by the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol.* 2022;76:841-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.041>
18. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191-4. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
19. Balitzer D, Shafizadeh N, Peters MG, Ferrell LD, Alshak N, Kakar S. Autoimmune hepatitis: Review of histologic features included in the simplified criteria proposed by the International Autoimmune Hepatitis Group and proposal for new histologic criteria. *Mod Pathol.* 2017;30:773-83. doi: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.267>
20. Lohse AW, Sebode M, Bhathal PS, Clouston AD, Dienes HP, Jain D, et al. Consensus recommendations for histological criteria of autoimmune hepatitis from the International AIH Pathology Group: Results of a workshop hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology. *Liver Int.* 2022;42(7):1375-89. doi: <https://doi.org/10.1111/liv.15230>
21. Riffenburgh RH. *Statistics in Medicine.* 4th ed. Amsterdam: Academic Press, Elsevier; 2020. ISBN: 978-0-12-820297-5
22. Hartl J, Ehlken H, Sebode M, Peiseler M, Krech T, Zenouzi R, et al. Usefulness of biochemical remission and transient elastography in monitoring disease course in autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2018;68:754-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.020>
23. Deneau M, Jensen MK, Holmen J, Williams MS, Book LS, Guthery SL. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, and overlap in Utah children: Epidemiology and natural history. *Hepatology.* 2013;58:1392-400. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.26454>
24. Vergani D, Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G. A reasoned approach to the treatment of autoimmune hepatitis. *Dig Liver Dis.* 2021;53(11):1381-93. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.05.03>
25. Plagiannakos CG, Hirschfield GM, Lytvyak E, Roberts SB, Ismail M, Gulamhusein AF, et al. Treatment response and clinical event-free survival in autoimmune hepatitis: A Canadian multicentre cohort study. *J Hepatol.* 2024;81:227-37. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.03.021>
26. Deneau MR, El-Matary W, Valentino PL, Abdou R, Alqoae K, Amin M, et al. The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: A multicenter, international collaboration. *Hepatology.* 2017;66:518-27. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.29204>
27. Maggiore G, Riva S, Sciveres M. Autoimmune diseases of the liver and biliary tract and overlap syndromes in childhood. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2009;55:53-70. PMID: 19212308
28. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: A 16-year prospective study. *Hepatology.* 2001;33:544-53. doi: <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.22131>
29. Pape S, Gevers TJG, Belias M, Mustafajev IF, Vrolijk JM, van Hoek B, et al. Prednisolone dosage and chance of remission in patients with autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:2068-2075.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.12.035>
30. Pape S, Gevers TJG, Vrolijk JM, van Hoek B, Bouma G, van Nieuwkerk CMJ, et al. Rapid response to treatment of autoimmune hepatitis associated with remission at 6 and 12 months. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:1609-1617.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.11.013>
31. Dyba MB, Berezenko VS. [Possibilities of shear wave elastography in the diagnosis of liver fibrosis and monitoring of autoimmune liver diseases in children]. *Modern Pediatr.* 2023;8(136):34-41. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.15574/SP.2023.136.34>

Стаття надійшла до редакції 11.02.2025;
затверджена до публікації 04.08.2025

