

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І  
ГІНЕКОЛОГІЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

**ТКАЛИК ОЛЕНА МИКОЛАЇВНА**

УДК 616.34-002-053.2:616.36-008.8-036

**ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ  
ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ЇХ РОЗВИТКУ  
У ДІТЕЙ З ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ КИШЕЧНИКА**

14.01.10 – педіатрія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

**Науковий керівник**

доктор медичних наук, професор **Березенко Валентина Сергіївна**, Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (м. Київ), завідувач вділення дитячої гепатології (м. Київ), Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (м. Київ), завідувач кафедри педіатрії № 1.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Бекетова Галина Володимирівна**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (м. Київ), завідувач кафедри дитячих та підліткових захворювань;


доктор медичних наук, професор **Блоусова Ольга Юріївна**, Харківська медична академія післядипломної освіти (м. Харків), завідувач кафедри педіатричної гастроентерології та нутріціології.

Захист дисертації відбудеться « 26 » грудня 2017 р. о 13,00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»(04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 8).

Автореферат розісланий « 25 » листопада 2017 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради



Л. В. Квашніна

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність проблеми.** Запальні захворювання кишки (ЗЗК) – виразковий коліт (ВК) і хвороба Крона (ХК) – є важкими соматичними, інвалідизуючими захворюваннями дитячого віку та важливою медико-соціальною проблемою.

В останні роки захворюваність на виразковий коліт та хворобу Крона зросла в усьому світі та є найбільш поширеною у розвинених країнах. В Північній Америці та країнах Європи, поширеність ХК складає 58–114,9 випадків на 1000000 дитячого населення (M.D.Kappelman, 2013; Loftus, 2007), ВК – 12,7 – 106,7 на 100000 (El-Matary, 2014; Loftus, 2007). ЗЗК в 10–25 % випадків діагностуються вже в дитячому віці (J.Kelsen, 2008; D.Duricova, 2014). За останніми даними в Україні захворюваність на ХК складає – 55, ВК – 84 випадки на 100000 дитячого населення.

Сьогодні ще не повністю розкриті етіопатогенетичні механізми ВК та ХК, що значно ускладнює своєчасну діагностику та лікування.

ВК та ХК в дитячому віці часто супроводжуються позакишковими проявами (ураження суглобів, шкіри, очей, гепатобіліарної системи тощо) та можуть дебютувати з них (S.Ardizzone, 2008; S.R.Vavricka, 2015). Ураження різних органів та систем у хворих ВК та ХК може бути як наслідком основного захворювання, так і результатом побічної дії лікарських препаратів чи проявом випадково поєднаних захворювань. Щонайменше один із позакишкових проявів має місце у 50 % дітей з ВК та 80 % – з ХК (A. Jose Folashade, 2009).

Механізм розвитку позакишкових уражень при ВК та ХК ще остаточно не з'ясований. Дослідження в цьому напрямку проводяться переважно у дорослих та є поодинокими у дітей. Сьогодні доведено вплив генетичних факторів на розвиток позакишкових уражень при ВК та ХК (C.Ott, 2013). Також доведеною є роль бактеріальної транслокації в розвитку уражень гепатобіліарної системи при ВК та ХК (A.Gutierrez et al., 2009). З портальною ендотоксемією пов'язують гепатобіліарні ураження при ЗЗК (M.Joo et al., 2009).

Вважають, що захворювання гепатобіліарної системи (автоімунний гепатит, первинний склерозуючий холангіт) у хворих мають із ЗЗК спільні патогенетичні механізми, можуть розвиватися одночасно з хронічними запальними захворюваннями кишечника (жовчнокам'яна хвороба, тромбоз портальної вени, абсцеси печінки), та бути зумовленими побічним ефектом лікування ЗЗК – токсичний гепатит, цироз печінки (U.Navaneethan, B.Shen, 2010). Гепатотоксичності лікарських засобів, які використовуються при лікуванні ЗЗК, сприяє поліморфізм генів ферментів, що забезпечують їх метаболізм. До числа цих ферментів входить сімейство цитохромів P450 (CYP), глутатион-S-трансфераза (GST), N-ацилтрансфераза (NAT) та інші (Д. А.Сычев, 2007).

Відомо, що ЗЗК супроводжуються порушенням ліпідного обміну. В умовах запального процесу в кишечнику відбувається вивільнення поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) в сироватку крові, що призводить до змін ліпідного профілю в організмі. Окрім того порушенню ліпідного обміну сприяють зміни кишкової мікробіоти та патологічна бактеріальна транслокація (S.A.Joyce, 2014, B.Schnabl, 2014).

Своєчасна діагностика та лікування уражень гепатобіліарної системи при ЗЗК у дітей дозволить зменшити ризик розвитку тяжких хронічних захворювань печінки.

Означене визначило вибір напрямку, мету та завдання дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертація виконана згідно плану науково-дослідних робіт (НДР) ДУ «ІПАГ НАМН України» і є фрагментом НДР: «Вивчити особливості перебігу виразкового коліту у дітей та встановити предиктори прогресування хвороби» (№ держреєстрації 01.15.U003300).

**Мета дослідження.** Підвищення ефективності діагностики порушень функціонального стану гепатобіліарної системи у дітей з хворобою Крона та виразковим колітом шляхом розробки алгоритму ранньої їх діагностики та моніторингу.

**Завдання дослідження.**

1. Вивчити особливості функціонального стану гепатобіліарної системи та клініко-параклінічну характеристику її порушень у дітей з ХК та ВК.
2. Встановити залежність порушень функціонального стану гепатобіліарної системи від активності, тривалості хвороби та варіанту терапії у дітей з запальними захворюваннями кишечника.
3. Вивчити особливості ліпідного обміну у дітей з ХК, ВК та оцінити його залежність від активності та тривалості хвороби та варіанту терапії.
4. Дослідити зв'язок порушень функціонального стану гепатобіліарної системи і ліпідного обміну від структури мікробіоти кишечника у дітей з ВК та ХК.
5. Вивчити поліморфізм генів детоксикації: першої фази – CYP2D6\*4, другої фази – GSTM1, GSTT1, третьої фази – MDR1 у дітей з ХК та ВК.
6. Визначити залежність порушень функціонального стану печінки від особливостей поліморфізму генів системи детоксикації у дітей з ХК та ВК.
7. Вивчити ультразвукові структурно-функціональні зміни гепатобіліарної системи та особливості фіброзу печінки методом еластографії зсувної хвилі у дітей з ХК та ВК.
8. Розробити алгоритм ранньої діагностики порушень функціонального стану гепатобіліарної системи та динамічного спостереження дітей з ХК та ВК, що входять у групу ризику по розвитку патології гепатобіліарної системи.

*Об'єкт дослідження* – функціональний стан гепатобіліарної системи у дітей з хворобою Крона та виразковим колітом.

*Предмет дослідження* – клініко-лабораторні особливості функціонального стану гепатобіліарної системи, показники ліпідного обміну, спектр вільних жирних кислот, мікробіота кишечника, поліморфізм генів системи детоксикації, ультразвукові структурно-функціональні зміни гепатобіліарної системи та жорсткість паренхіми печінки у дітей з хворобою Крона та виразковим колітом.

*Методи дослідження* – клінічні, біохімічні, мікробіологічні, молекулярно-генетичні, ультразвукові, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше на основі комплексного обстеження у дітей із ЗЗК (ХК, ВК) досліджені особливості функціонального стану печінки залежно від нозології, активності, тривалості захворювання, локалізації

ураження та варіанту терапії. Встановлено, що у 45 % дітей з ХК та 53,8 % з ВК має місце порушення функціонального стану печінки у вигляді цитолітичного, холестатичного та змішаного варіантів змін печінкових проб, частота та виразність яких залежить від активності процесу в кишечнику у дітей з ХК і ВК, розповсюдженості коліту та варіанту терапії у дітей з ВК.

Вперше встановлено, що у 72,5 % дітей з ХК та у 63,75 % – з ВК мало місце порушення ліпідного обміну – дисліпідемії, переважно за рахунок підвищення ЛНДНЩ, ТГ та зниження ЛПВЩ. Дослідження спектру вищих жирних кислот в плазмі крові та мембранах еритроцитів у цих хворих показало, що у плазмі крові хворих на ЗЗК має місце збільшення  $\Sigma$  НЖК в поєднанні зі зниженням  $\Sigma$  НеЖК, а в мембранах еритроцитів підвищення  $\Sigma$  НеЖК з переважанням  $\Sigma$  ПНЖК за рахунок жирних кислот сімейства омега-6, що залежало від активності захворювання у дітей з ВК.

Вперше встановлено взаємозв'язок між змінами мікробіоти товстого кишечника, а саме, зниження кількості *Bifidobacterium* і *Lactobacillus* в кишковому вмісті та цитолітичним синдромом у дітей з ХК та ВК.

Вперше вивчено особливості функціонального стану печінки у дітей з ЗЗК залежно від поліморфізму генів фаз детоксикації: першої фази – *CYP2D6\*4(G1934A)*, другої фази – *GSTM1*, *GSTT1*, третьої фази – *MDR1(C3435T)* у дітей з ЗЗК. Встановлено, що наявність *TT*-генотипу гену *MDR1* є несприятливим фактором щодо розвитку порушень функціонального стану печінки у дітей з ЗЗК.

Вперше методом еластографії зсувної хвилі встановлено, що у 37,5 % дітей з ХК та у 50 % – з ВК мало місце підвищення різного ступеня жорсткості паренхіми печінки. Встановлена залежність показника жорсткості печінки від активності ЗЗК та підвищення трансаміназ у дітей з ВК.

Вперше розроблено алгоритм ранньої діагностики та моніторингу порушень гепатобіліарної системи у дітей з ХК та ВК.

**Практичне значення отриманих результатів.** На підставі проведених досліджень встановлені критерії прогнозування розвитку ураження гепатобіліарної системи у дітей з ХК та ВК. Для впровадження в практику охорони здоров'я розроблено алгоритм ранньої діагностики порушень та моніторингу стану гепатобіліарної системи у дітей з ХК та ВК.

**Впровадження результатів дослідження.** Результати проведених досліджень впроваджено в роботу ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», КУ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня», ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 1» ДОР, КУ «Хмельницька міська клінічна лікарня», КУ «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня».

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням. Автором особисто проведено аналіз наукової літератури за темою дисертації, визначено мету і завдання дисертаційної роботи, вивчено клініко-параклінічні особливості стану гепатобіліарної системи у дітей з ХК та ВК, проведено аналіз результатів дослідження ліпідного обміну та спектру вищих жирних кислот плазми хворих із ЗЗК, аналіз результатів дослідження мікробіоти

товстого кишечника, поліморфізму генів системи детоксикації та вплив поліморфних варіантів генів на функціональний стан печінки у даного контингенту хворих, ультразвукового дослідження печінки, жовчного міхура та сфінктера Одді з використанням сучасних статистичних методів, написано розділи дисертації та підготовлено до друку статті, тези, зроблено виступи на науково-практичних конференціях.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертації висвітлені та обговорені на XI конгресі педіатрів України (Київ, 2015), Науково-практичному Симпозіумі «Актуальні питання дитячої гастроентерології та нутріціології» (Київ, 2015), XVIII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Львів, 2016), II науковому конгресі «Актуальні питання дитячої гастроентерології» (Київ, 2016), науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої гепатології» (Київ, 2016), XIII з'їзді педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» (Київ, 2016), науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої гепатології» (Київ, 2017 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць, з них 6 статей – у фахових журналах та 2 роботи у матеріалах з'їздів, конгресів, конференцій. Отримано 1 патент на корисну модель.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 153 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що налічує 170 наукових праць, які займають 19 сторінок. Робота ілюстрована 41 таблицею та 8 рисунками, які займають 5 сторінок.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Об'єкт і методи дослідження.** Для вирішення поставлених завдань проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 210 дітей: з них 60 дітей хворих на ХК, 130 дітей хворих на ВК віком 3–18 років, які склали основну групу та 20 здорових дітей того ж віку та статі, та проведено ретроспективний аналіз історій хвороб 20 дітей з ХК і 40 – з ВК.

Всім хворим було проведено загальноклінічне та біохімічне дослідження крові для визначення функціонального стану печінки. Виділяли наступні варіанти змін печінкових проб – цитолітичний варіант (підвищення АлАТ та / чи АсАТ та нормальні показники лужної фосфатази (ЛФ), холестатичний (підвищення ЛФ, ГГТ, рівня білірубіну при нормальних показниках АлАТ, АсАТ) та змішаний (підвищення рівня АлАТ та/чи АсАТ та підвищення ЛФ та/чи ГГТ, та/чи підвищення загального білірубіну). Імунно-запальний синдром оцінювали за показниками загального білку,  $\gamma$ -глобулінів, тимолової проби, сироваткових Ig G, A, M. Активність ХК та ВК визначали за бальними шкалами PCDAI та PUCAI відповідно (Consensus guideline ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Croh'n disease, 2014; Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Defenition diagnosis (2012). Ліпідний

обмін оцінювали за наступними показниками: загальний холестерин, ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ), тригліцериди (ТГ) та коефіцієнт атерогенності (КА). Для оцінки ліпідного обміну використовували референтні значення, які отримали в результаті дослідження здорових дітей різних вікових груп (N.W.Tietz, 1995). Спектр вищих жирних кислот сироватки крові визначався методом газової хроматографії та порівнювали з групою контролю.

УЗД органів черевної порожнини проводили для визначення розмірів печінки, її ехоструктури. Для визначення моторної функції жовчного міхура було проведено ультразвукове динамічне дослідження жовчного міхура із застосуванням харчової стимуляції. Визначення жорсткості печінки проводилось методом еластографії зсувної хвилі паренхіми печінки на сканері «РадмирULTIMA». Для інтерпретації отриманих показників та визначення стадії фіброзу використовувались данні дослідження L.Castera та співавторів (2005).

Вивчення стану мікробіоти кишечника включало в себе визначення видового та кількісного складу мікрофлори, для виділення та ідентифікації анаеробних мікроорганізмів використовували систему «Anaerocult» (Merck, Німеччина). Отримані результати порівнювали з показниками групи контролю.

Генетичне дослідження з визначенням генотипів делеційного поліморфізму генів системи детоксикації глутатіон-S-трансферази mu-1 (*GSTM1*), глутатіон-S-трансферази theta-1 (*GSTT1*) проводили методом мультиплексної полімеразної реакції, а поліморфних варіантів генів *CYP2D6\*4* та *MDR1 (C3435T)* – методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПЛР-ПДРФ) відповідно до адаптованих у молекулярно-генетичній лабораторії методик.

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакету програм Statistica 6.1 та SPSS 13,0. Загальностатистичний аналіз включав розрахунок медіани (Me) та інтерквартильний інтервал (LQ-UQ). Проводили оцінку значущості середніх відмінностей в незалежних вибірках за критерієм Манна-Уїтні та критерієм Стьюдента. Для оцінки напрямку, сили і значущості кореляційного зв'язку між різними ознаками використовували непараметричний кореляційний аналіз Тау-Кендалла ( $\tau$ ). Для номінальних змінних взаємозв'язок розраховували за допомогою критерію Пірсона ( $\chi^2$ ) та критерію Фішера (двосторонній). Оцінка впливу факторів проводилась методом розрахунку відносного ризику (RR) та відношення шансів (OR) для показників, які мали достатньо високу специфічність та чутливість. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

### **Результати досліджень та їх обговорення.**

За результатами клініко-параклінічного обстеження дітей з ХК встановлено, що середній вік хворих становив 11 [6–15] років, 60 % склали діти шкільного віку (11–18 років) ( $p < 0,05$ ). За педіатричним індексом активності (PCDAI) більшість обстежених дітей мали середньотяжку форму хвороби – 75 %, тяжку форму – 25 %. Середня тривалість захворювання складала 24 [12–56,5] місяці, більшість (55 %) дітей мали тривалість захворювання  $\leq 36$  місяців.

Встановлено, що порушення функціонального стану печінки (>1 епізоду гіпертрансаміназемії) мали 45 % дітей з ХК. У обстежених дітей з ХК не встановлено асоційованих хронічних захворювань печінки та міліарного тракту. Цитолітичний варіант змін печінкових проб встановлено у 29,7 % хворих, холестатичний – у 33,3 % та змішаний варіант – у 37,0 %. Встановлено взаємозв'язок показників функціонального стану печінки з активністю ХК: при тяжкій формі ХК підвищення рівня АлАТ  $\geq 40$  Од/л спостерігалось у 60 %, а при середньо тяжкій – у 6,7 % дітей ( $\chi^2 = 20,00$ ;  $p < 0,001$ ). Відсоток хворих, які мали рівень АлАТ  $\geq 30$  Од/л також був вірогідно вищим у групі дітей з тяжкою формою ХК та становив 73,4 %, а в групі з середньо тяжкою формою захворювання – 26,7 % ( $\chi^2 = 10,06$ ;  $p = 0,001$ ). Підвищення рівня АсАТ  $\geq 41$  Од/л також частіше мали діти з тяжкою формою захворювання – 53,4 %, ніж з середньо тяжкою – 13,3 % ( $\chi^2 = 10,06$ ;  $p = 0,001$ ). За результатами проведеного дослідження не встановлено впливу тривалості захворювання, варіанту терапії ХК (монотерапія месалазином або комбінована + глюкокортикоїди, імуномодулятори) на функціональний стан печінки у дітей з ХК.

За результатами клініко-параклінічного обстеження дітей з ВК встановлено, що більшість (60 %) складала хлопчики. Середній вік хворих становив 10 [6–15] років. Середня тривалість ВК складала 29 [10–49] міс. За PUSAI тяжку форму мали 17,0 %, середньо-тяжку – 47,9 %, легку форму хвороби – 35,3 % хворих. Більшість обстежених дітей з ВК мали тотальне ураження кишечника (58,5 %), лівобічний коліт – 41,5 % .

Порушення функціонального стану печінки мали 53,8 % дітей з ВК. У 8,4 % обстежених дітей діагностовано хронічне захворювання печінки та біліарного тракту, асоційоване з ВК: первинний склерозуючий холангіт – 3,8 % ; автоімунний гепатит – 1,5 %; гранулематозний гепатит – 0,8 %; неалкогольний стеатогепатит – 1,5 %; жовчнокам'яна хвороба – 0,8 %. Структуру порушень стану гепатобіліарної системи у дітей з ВК представлено на рисунку 1. Група дітей з асоційованими з ВК хронічними захворюваннями печінки не була включена в подальший аналіз.

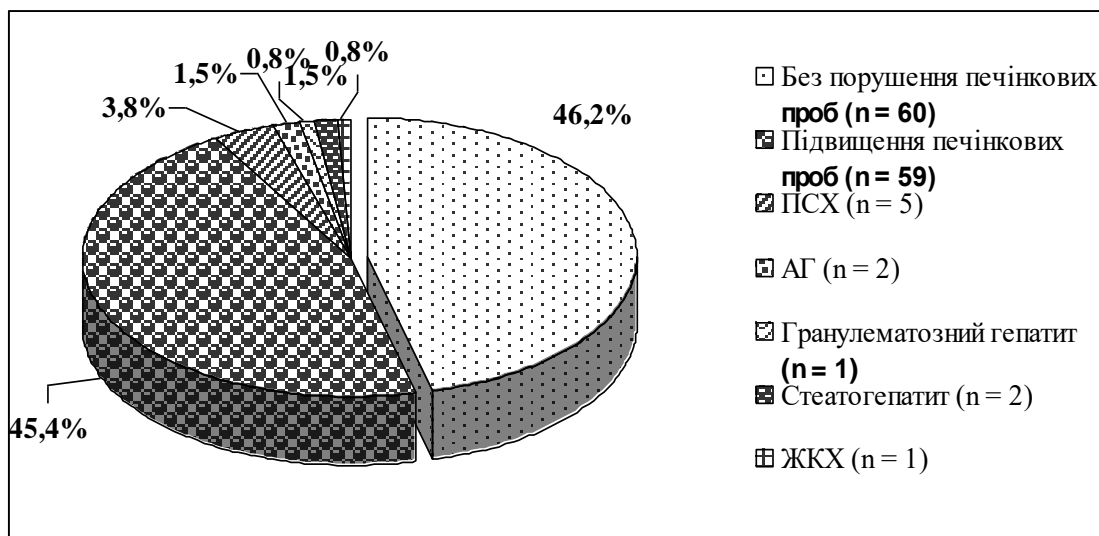


Рис. 1. Структура порушень гепатобіліарної системи у дітей з ВК



Аналіз показників функціонального стану печінки у дітей з ВК показав, що цитолітичний варіант змін печінкових проб мали 35,6 % хворих, холестатичний – 27,1 % та змішаний варіант – 37,3 % хворих.

Встановлено залежність порушення функціонального стану печінки від активності ВК. При тяжкій формі ВК підвищення рівня АлАТ > 40 Од/л діагностовано у 63,6 %, при середньотяжкій – у 21,0 % ( $\chi^2 = 13,04$ ,  $p = 0,0003$ ), при легкій формі – у 17,5 % дітей ( $\chi^2 = 13,49$ ;  $p = 0,0002$  між групою з тяжкою та легкою формою ВК). Холестатичний та імунно-запальний синдроми частіше мали діти з тяжкою формою ВК. Підвищений рівень ГГТ мали 36,4 % хворих дітей з тяжкою формою ВК, 21 % – з середньотяжкою формою та 12,5 % з легкою ( $\chi^2 = 4,88$ ;  $p = 0,02$  між тяжкою та легкою формою хвороби). Підвищення показника тимолової проби мали 54,5 % дітей з тяжкою формою ВК, 24,6 % – з середньо тяжкою формою ( $\chi^2 = 6,46$ ,  $p = 0,01$ ), та 17,5 % – з легкою формою захворювання ( $\chi^2 = 9,16$ ;  $p = 0,002$  між тяжкою та легкою формою).

Аналіз впливу поширеності запального процесу в кишечнику на функціональний стан печінки показав, що синдром цитолізу достовірно частіше діагностувався у хворих з тотальним ураженням кишечника. Так при тотальному коліті підвищення рівня АлАТ > 40 Од/л спостерігалось у 37,7 %, а при лівобічному коліті – у 14,0 % дітей ( $\chi^2 = 8,11$ ;  $p = 0,004$ ). Підвищення рівня АсАТ > 41 Од/л також достовірно частіше мали діти з тотальним колітом – 43,5 %, ніж з лівобічним ураженням товстого кишечника – 18,0 % ( $\chi^2 = 8,54$ ;  $p = 0,003$ ). Підвищений рівень ГГТ частіше мали пацієнти з тотальним колітом – 30,4 % проти 8,0 % при лівобічному ураженні кишечника ( $\chi^2 = 8,79$ ;  $p = 0,003$ ). Підвищення значень тимолової проби мало місце у 37,7 % дітей з тотальним колітом та у 12 % дітей з лівобічною локалізацією захворювання ( $\chi^2 = 9,73$ ;  $p = 0,001$ ). Підвищення  $\gamma$ -глобулінів при тотальному коліті діагностовано частіше, ніж при лівобічній локалізації запального процесу – 46,3 % та 28,0 % відповідно ( $\chi^2 = 4,13$ ;  $p = 0,004$ ).

Аналіз функціонального стану печінки у дітей з різною тривалістю захворювання показав, що хворі з тривалістю захворювання  $\leq 36$  міс частіше мали цитолітичний синдром: підвищення показників АлАТ > 40 Од/л спостерігалось у 33,8 % дітей, а при тривалості захворювання  $\geq 36$  міс – у 19,6 % ( $\chi^2 = 5,41$ ;  $p = 0,02$ ). За результатами проведеного дослідження встановлено, що синдром цитолізу достовірно частіше діагностувався у хворих з ВК, які отримували комбіновану терапію у порівнянні з дітьми, що отримували лише препарати месалазину ( $\chi^2 = 7,8$ ;  $p = 0,005$ ).

При дослідженні ліпідного обміну у дітей з ХК, встановлено що дисліпідемія мала місце у 72,5 % обстежених. Дисліпідемія у дітей з ХК переважно характеризувалась підвищенням ЛПДНЩ – у 55 %, КА у – 35 % та зниженням ЛПВЩ – у 27,5 %. У 75,8 % хворих встановлено відхилення від норми  $\geq 2$  показників ліпідного обміну, підвищення одного показника зареєстровано у 24,2 % випадків. Проведений аналіз не виявив залежності показників ліпідного обміну від активності запального процесу в кишечнику та тривалості захворювання у дітей з ХК ( $p > 0,05$ ). При дослідженні впливу варіанту медикаментозної терапії на ліпідний обмін у дітей з ХК встановлено вірогідне підвищення ЛПДНЩ та ТГ у дітей, що

отримували комбіновану терапію (ГКС + месалазин, або ГКС+ месалазин+азатиоприн) ( $p < 0,05$ ). У дітей з ХК, порівняно з групою контролю, діагностовано зміни жирнокислотного спектру плазми крові у вигляді збільшення  $\Sigma$  НЖК в поєднанні зі зниженням  $\Sigma$  НеЖК. Так середні показники НЖК та  $\Sigma$  НеЖК в у дітей з ХК були вірогідно нижчим порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Таблиця 1

Показники вищих жирних кислот в плазмі крові та мембрані еритроцитів у дітей з ХК ( $M \pm m$ )

Показник	Плазма		Мембрани еритроцитів	
	Основна група	Контрольна група	Основна група	Контрольна група
C18:2	29,73 $\pm$ 2,21	25,9 $\pm$ 1,5	19,79 $\pm$ 1,92*	6,4 $\pm$ 0,5
C18:3	0,57 $\pm$ 0,06*	0,3 $\pm$ 0,05	0,57 $\pm$ 0,08*	0,1 $\pm$ 0,05
C20:4	4,4 $\pm$ 0,81	3,2 $\pm$ 0,5	5,94 $\pm$ 1,6	5,1 $\pm$ 0,3
$\Sigma$ НЖК	52,06 $\pm$ 1,73*	43,6 $\pm$ 1,6	57,3 $\pm$ 2,03*	66,0 $\pm$ 1,5
$\Sigma$ НеЖК	47,94 $\pm$ 1,73*	56,4 $\pm$ 1,6	42,69 $\pm$ 2,03*	34,1 $\pm$ 1,5
$\Sigma$ ПНЖК	34,09 $\pm$ 1,3	29,4 $\pm$ 1,3	26,28 $\pm$ 2,34*	11,6 $\pm$ 1,3

Примітка. \* – різниця вірогідна ( $p < 0,05$ ) у порівнюваних групах.

Дослідження спектру ВЖК у мембрані еритроцитів (МЕ) показало вірогідне підвищення вмісту  $\Sigma$  НеЖК та  $\Sigma$  ПНЖК у даного контингенту хворих, порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Підвищення  $\Sigma$  ПНЖК відбувалося переважно за рахунок сімейства омега-6 довголанцюгових ПНЖК: так підвищення доли лінолевої (C18:3) ЖК у хворих з ХК було втричі вищим ніж у групі контролю – ( $p < 0,05$ ).

Як і при ХК, більшість дітей з ВК (63,75 %) мали кількісні та якісні зміни ліпідного обміну, а у 86,3 % з них виявлено зміни  $\geq 2$  показників. У дітей з ВК переважало підвищення рівня ЛПДНЩ – 43,75 %, підвищення рівня ТГ спостерігалось у 28,75 % хворих, КА – у 37,5 % та зниження вмісту ЛПВЩ – у 25,0 % випадків. На відміну від пацієнтів з ХК, у дітей з тяжкою формою ВК, порівняно з легкою, вірогідно частіше спостерігалось підвищення ЛПДНЩ ( $\chi^2 = 7,32$ ;  $p = 0,006$ ) та підвищення ТГ ( $\chi^2 = 5,64$ ;  $p = 0,01$ ). Ми встановили вплив тривалості ВК на ліпідний обмін, так у дітей з тривалістю захворювання  $\leq 36$  міс. достовірно частіше встановлено підвищення рівня ЛПДНЩ ( $\chi^2 = 5,83$ ;  $p = 0,01$ ) та рівня ТГ ( $\chi^2 = 4,09$ ;  $p = 0,04$ ). Встановлена залежність між порушеннями ліпідного обміну та варіантом терапії ВК. Діти, що отримували комбіновану терапію достовірно частіше мали підвищення рівня ЗХ, ЛПДНЩ, та ТГ ( $p < 0,05$ ).

Як і у дітей з ХК, у пацієнтів з ВК мало місце порушення жирнокислотного спектру крові у плазмі і у МЕ (табл. 2). У дітей з активним колітом, порівняно з контролем, мало місце вірогідне підвищення  $\Sigma$  ПНЖК переважно за рахунок ліноленової (C18:3) ( $p < 0,05$ ). В той час, як у дітей з неактивною формою захворювання, порівняно з групою контролю, встановлено вірогідне підвищення  $\Sigma$  НЖК за рахунок міристинової (C14:0), пальмітинової (C15:0), маргаринової (C16:0) та стеаринової (C17:0), а також ліноленової (C18:3) ( $p < 0,05$ ).

Показники вищих жирних кислот в плазмі крові та мембрані еритроцитів  
у дітей з ВК ( $M \pm m$ )

Показник	Плазма			Мембрани еритроцитів		
	Середньотяжка та тяжка форма	Неповна ремісія	Контрольна група	Середньотяжка та тяжка форма	Неповна ремісія	Контрольна група
C18:2	30,36±2,27	26,8±2,22	25,9±1,5	22,37±2,0*	18,68±2,17*	6,4±0,5
C18:3	0,57±0,11*	0,58±0,08*	0,3±0,05	0,59±0,08*	0,65±0,11*	0,1±0,05
C20:4	4,92±0,6	4,35±0,57	3,2±0,5	6,81±0,66*	2,26±0,36*	5,1±0,3
Σ НЖК	49,91±2,81*	52,99±1,79	43,6±1,6	54,46±2,09*	58,28±2,16*	66,0±1,5
Σ НеЖК	50,08±2,81*	47,01±1,75	56,4±1,6	45,57±2,1*	41,82±2,07*	34,1±1,5
Σ ПНЖК	35,76±2,33	31,73±1,93*	29,4±1,3	29,77±1,96*	21,59±2,21*	11,6±1,3

Примітка. \* – різниця вірогідна ( $p < 0,05$ ) у порівнюваних групах.

Встановлено, що в МЕ у дітей з ВК в період загострення Σ ПНЖК була в 2,5 рази вище ніж у групи контролю, за рахунок омега-6 ЖК – арахідонової (C20:4)(6,81 ± 0,66) %, ліноленої (C18:3) (0,59 ± 0,08) % та лінолевої ( $p < 0,05$ ). У дітей з неповною ремісією ВК Σ НеЖК була підвищена, порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ), переважно за рахунок лінолевої (C18:2) та ліноленої (C18:3).

Аналіз видового та кількісного складу мікробіоти товстого кишечника дітей, з ХК показав, що 100,0 % обстежених дітей мали порушення у вигляді зниження кількості *Bifidobacterium* [ $\lg(6,23 \pm 0,13)$  КУО/г] та *Lactobacillus* [ $\lg(5,93 \pm 0,18)$  КУО/г] ( $p < 0,05$ ) та підвищення частоти виявлення *St. aureus* – 40,0 %, *St. epidermidis* гемолітичний – 43,3 %, *Klebsiella* spp. – 50,0 %, *Citrobacter* – 10,0 %, та підвищення *E.coli* зі зміненими ферментативними властивостями ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою. Встановлено також вірогідне зниження кількості *Bacteroides* spp. у даного контингенту хворих порівняно з групою контролю. ( $p < 0,05$ ).

Як і у пацієнтів з ХК, у всіх дітей з ВК також встановлені якісні та кількісні зміни мікробіоти товстого кишечника за рахунок достовірного зниження кількості *Bifidobacterium* та *Lactobacillus* порівняно з контрольною групою [ $\lg(6,47 \pm 0,06)$  КУО/г] та  $\lg(5,94 \pm 0,08)$  КУО/г порівняно з [ $\lg(10,2 \pm 0,3)$  КУО/г] та [ $\lg(8,0 \pm 0,4)$  КУО/г] відповідно ( $p < 0,05$ ), а також вірогідне зниження кількості таких представників анаеробної облигатної мікробіоти як *Bacteroides* spp, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium* spp. ( $p < 0,05$ ). У даного контингенту хворих мав місце практично такий же, як і при ХК, спектр достовірного підвищення, порівняно з групою контролю, представників факультативної флори ( $p < 0,05$ ).

Аналіз впливу кількісних змін *Bifidobacterium* ( $< 6 \lg$  та  $> 6 \lg$ ) та *Lactobacillus* ( $< 5 \lg$  та  $> 5 \lg$ ) на показники функціонального стану печінки показав, що у дітей зі значним ( $< 6 \lg$ ) зниженням облигатної мікрофлори достовірно частіше діагностувався синдром цитолізу, порівняно з групою з більшою кількістю ( $> 6 \lg$ ) цих бактерій (50 % проти 12,5 % ( $\chi^2 = 5,0$ ;  $p < 0,05$ ). Ми не встановили впливу кількісного та якісного складу мікробіоти кишечника на ліпідний обмін у дітей з ЗЗК.

Дослідження поліморфізму генів системи детоксикації у дітей з ЗЗК проведено у 44 хворих із ЗЗК (14 дітей з ХК та 30 – з ВК). Частота варіантів поліморфізму генів трьох фаз детоксикації представлено на рисунку 2. Ми не встановили відмінностей в частоті розповсюдження досліджуваних варіантів поліморфізму генів детоксикації між групами дітей з ВК та ХК. Також не встановлено відмінностей у розповсюдженні поліморфних варіантів досліджуваних генів у дітей з ЗЗК та популяційними даними у жителів України .

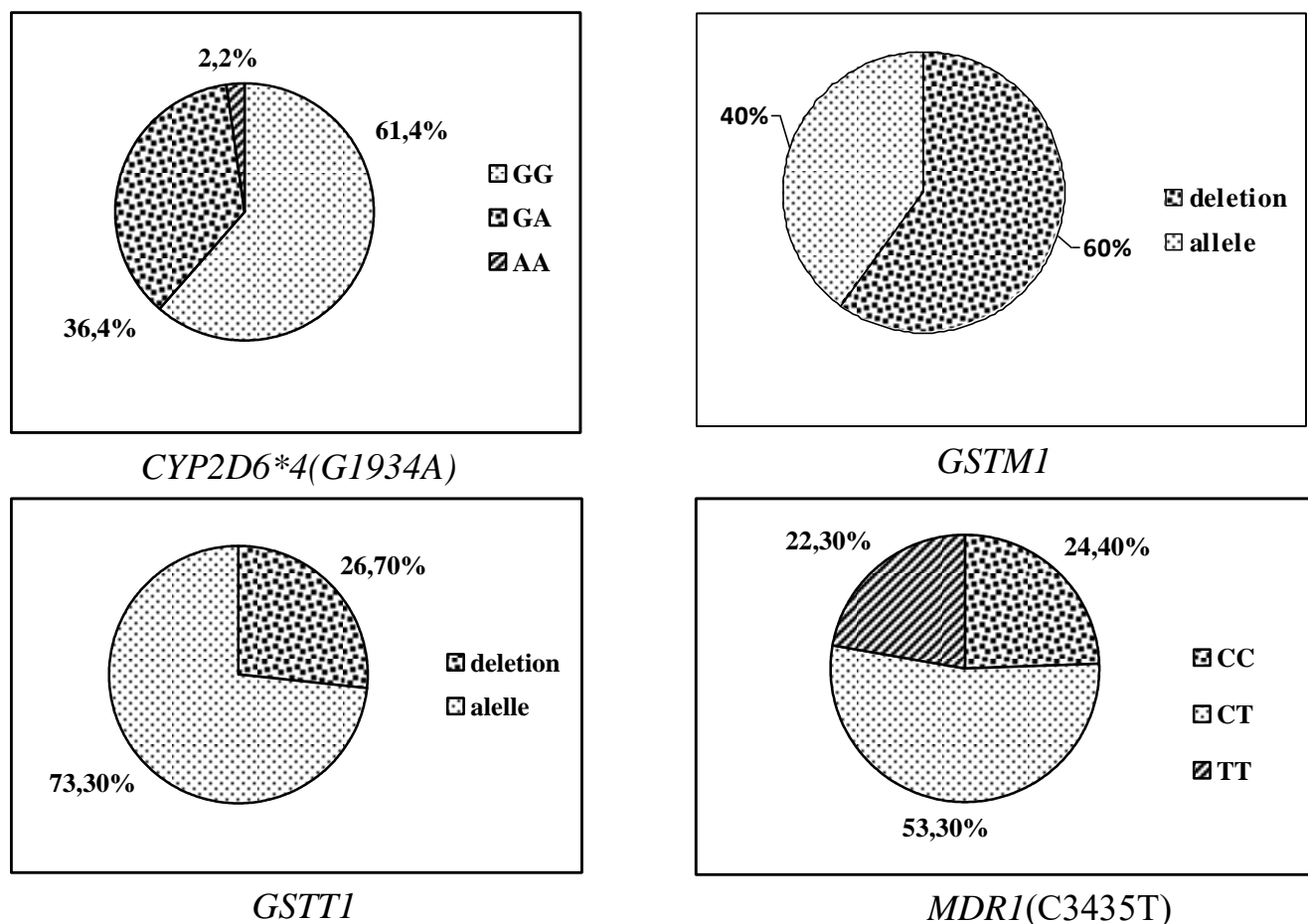


Рис. 2. Частота варіантів поліморфізму генів I, II та III фази детоксикації у дітей з ЗЗК

При вивченні функціонального стану печінки у дітей з ЗЗК з різними варіантами поліморфізму генів *CYP2D6\*4(G1934A)*, *GSTT1*, *GSTM1* вірогідної різниці за показниками цитолізу та холестазу не встановлено ( $p > 0,05$ ). За показниками імуно-запального синдрому, встановлено, що в групі дітей з *GG* – генотипом гену *CYP2D6\*4(G1934A)* достовірно частіше діагностовано підвищення показників  $\gamma$ -глобулінів – 63 %, ніж в групі дітей з генотипом *GA* – 12,5 % ( $\chi^2 = 10,37$ ;  $p = 0,01$ ). Дитина з *AA*-генотипом гену *CYP2D6\*4(G1934A)* – «повільний метаболізатор», мала патологічні зміни у функціональному стану печінки у вигляді цитолізу, холестазу та імуно-запального синдрому.

Діти з ЗЗК з алельним та делеційним варіантами генів другої фази детоксикації – *GSTT1* та *GSTM1* за показниками що характеризують функціональний стан печінки не мали вірогідної різниці ( $p > 0,05$ ).

При дослідженні функціонального стану печінки у дітей з ЗЗК з різними генотипами гену *MDR1(C3435T)* встановлено, що діти з *TT*-генотипом достовірно частіше мали синдром цитолізу (за показником АлАТ) та імуно-запальний синдром. Так підвищення рівня АлАТ спостерігалось у 80 % дітей з *TT*-генотипом, при *CT*-генотипі – у 35 % обстежених ( $\chi^2 = 5,71$ ;  $p = 0,02$ ); при *CC*-генотипі у 36 % ( $\chi^2 = 4,07$ ;  $p = 0,04$ ). Підвищення  $\gamma$ -глобулінів у дітей з *TT*-генотипом виявлено у 70 %, а при *CT*-генотипі – у 26 % обстежених ( $\chi^2 = 5,63$ ;  $p = 0,01$ ). За іншими показниками, що характеризують функціональний стан печінки та імуно-запальний синдром вірогідних відмінностей між поліморфними варіантами гену *MDR1(C3435T)* не встановлено ( $p > 0,05$ ).

Ехографічне дослідження печінки проведено у всіх дітей з ЗЗК. За даними дослідження у 45 %, дітей з ХК та 54,5 % з ВК встановлено гепатомегалію, збільшення жовчного міхура мало місце у 28,3 % та 37,3 %, хворих відповідно.

Дослідження моторної функції жовчного міхура та тонусу сфінктера Одді проведено у 20 дітей з ХК та 30 – з ВК. Встановлено, що 75 % дітей з ХК та 70 % з ВК мали порушення тонусу сфінктеру Одді переважно по гіпертонічному типу (45 %). Слід зазначити, що гіпотонічний тип дисфункції сфінктеру Одді дещо частіше реєструвався у дітей з ХК – 30,0 %, ніж при ВК – 13,3 % ( $p > 0,05$ ). Порушення моторної функції жовчного міхура переважно, виявлено 60 % дітей з ХК та 45 % з ВК ( $p > 0,05$ ), у цих хворих переважав гіперкінетичний тип дискінезії (53,3 % та 40 % відповідно).

Еластографію печінки проведено у 16 дітей з ХК та у 36 з ВК. За даними еластографії печінки встановлено, що діти з ЗЗК із сформованим хронічним захворюванням печінки ( $n = 6$ ), мали найвищі показники жорсткості паренхіми печінки, що відповідають стадії фіброзу: F3 – 66,7 %, F2 – 33,3 %, за шкалою METAVIR. Група пацієнтів із асоційованим з ЗЗК хронічним захворюванням печінки була виключена з подальшого дослідження. Стадії фіброзу печінки за даними еластографії у дітей з хворобою Крона залежно від активності коліту представлено на рисунку 3.

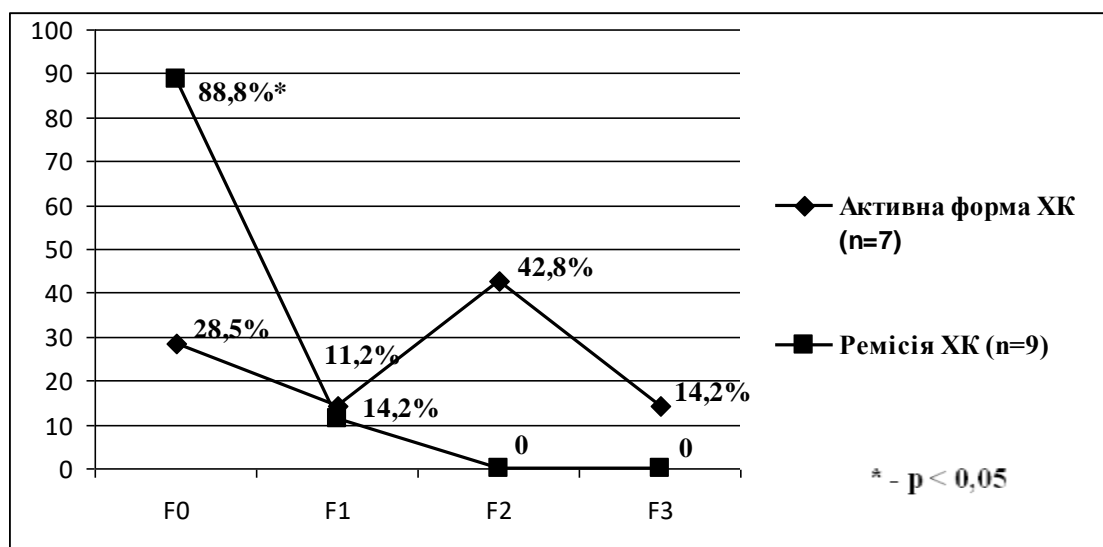


Рис. 3. Стадії фіброзу печінки за даними еластографії у дітей з хворобою Крона залежно від активності коліту

При дослідженні жорсткості паренхіми печінки у дітей з ХК встановлено, що 37,5 % обстежених дітей мали підвищену жорсткість паренхіми печінки, що відповідають різним стадіям фіброзу: F1 – 12,3 % обстежених, F2 – 18,75 %, F3 – одна дитина (6,25 %). За даними кореляційного аналізу у дітей з ХК встановлено значимий зв'язок між активністю захворювання (PCDAI) та показниками жорсткості паренхіми печінки –  $\tau = 0,4$  ( $p = 0,02$ ), а також з маркером активності запалення – фекальним кальпротектином –  $\tau = 0,54$  ( $p = 0,01$ ), тимоловою пробою –  $\tau = 0,3$  ( $p = 0,05$ ). Показники функціонального стану печінки (АлАТ, АсАТ, ГГТ, загальний білірубін) у дітей з ХК не мали значимих кореляційних зв'язків з показниками жорсткості паренхіми печінки ( $p > 0,05$ ).

При дослідженні жорсткості паренхіми печінки у дітей з ВК встановлено, що 50 % обстежених дітей мали підвищену жорсткість паренхіми печінки, що відповідають різним стадіям фіброзу: F1 – 20 % обстежених, F2 – 26,7 %, F3 – одна дитина (3,3 %).

Встановлено взаємозв'язок між активністю ВК та стадією фіброзу (за даними еластографії). Стадії фіброзу печінки за даними еластографії у дітей з ВК залежно від активності коліту представлено на рис. 4.

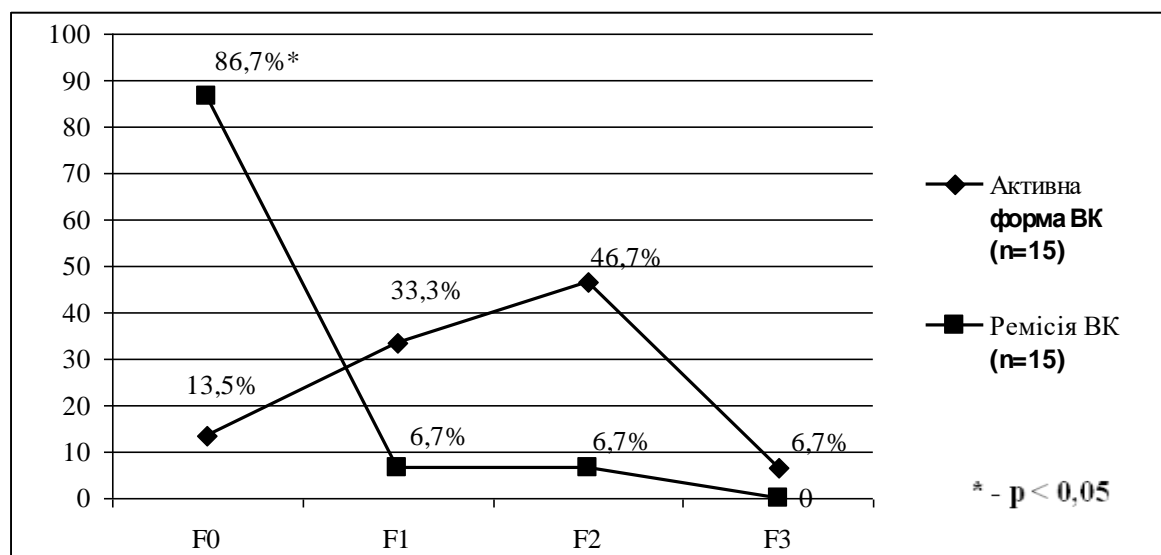


Рис. 4. Стадії фіброзу печінки за даними еластографії у дітей з виразковим колітом залежно від активності коліту

За даними кореляційного аналізу у дітей з ВК встановлено позитивний значимий зв'язок між показниками жорсткості паренхіми печінки та АлАТ ( $\tau = 0,37$ ,  $p = 0,03$ ), ГГТ ( $\tau = 0,25$ ,  $p = 0,04$ ), АсАТ ( $\tau = 0,24$ ,  $p = 0,04$ ).

Проведений статистичний аналіз дозволив виокремити прогностичні критерії ризику розвитку порушення функціонального стану печінки у дітей.

Для ХК такими предикторами є: PCDAI  $> 30$  (OR 22,0; 95 % CI 4,6–104,7), Bifidobacterium  $< 6 \lg$ , Lactobacillus  $< 5 \lg$  (OR 7,0; 95 % CI 1,1–42,9), ТТ-генотип гену MDR1 (OR 7,5; 95 % CI 1,2–44,0).

Для ВК: PUCAI  $\geq 65$  балів (OR 8,25; 95 % CI 2,5–27,1), тотальний коліт (OR 3,7; 95 % CI 1,45–9,4), тривалість захворювання  $\leq 36$  місяців (OR 2,84; 95 % CI 1,1–

7,0), терапія ГКС+азатиоприн+месалазин (OR 3,18; 95 % CI 1,3–7,3), Bifidobacterium <6 lg, Lactobacillus <5 lg (OR 3,6; 95 % CI 1,1–11,0), TT-генотип гену MDR1 (OR 7,5; 95 % CI 1,2–44,0).

Встановлені нами предиктори ризику розвитку порушень функціонального стану печінки у дітей з ЗЗК стали підґрунтям для розробки алгоритму діагностичних заходів та тактики ведення таких хворих.

## ВИСНОВКИ

1. Запальні захворювання кишечника (виразковий коліт та хвороба Крона) є важливою медико-соціальною проблемою, оскільки призводить до інвалідизації хворих. В 15–50 % випадків ці захворювання супроводжуються порушенням функціонального стану гепатобіліарної системи, а у 7,5 % хворих формується хронічна патологія гепатобіліарної системи (ПСХ, АГ, гранулематозний гепатит, стеатогепатит, жовчокам'яна хвороба). Рання діагностика порушень гепатобіліарної системи дозволить своєчасно розпочати лікувально-профілактичні заходи, знизити частоту формування хронічної патології печінки та підвищити ефективність лікування хвороби Крона й виразкового коліту у дітей.

2. ХК у 45 % дітей супроводжувалась порушенням функціонального стану печінки у вигляді цитолітичного – 29,7 %, холестатичного – 33,3 % та змішаного варіанту змін печінкових проб – 37,0 %. Встановлено взаємозв'язок показників цитолітичного та імунно-запального синдрому з активністю ХК ( $p < 0,05$ ).

3. У 8,5 % дітей з ВК сформувалась хронічна патологія печінки (первинний склерозуючий холангіт, автоімунний гепатит, гранулематозний гепатит, жовчокам'яна хвороба, неалкогольний стеатогепатит). У 45,3 % обстежених встановлено порушення функціонального стану печінки у вигляді цитолітичного – 35,6 %, холестатичного – 27,1 % та змішаного – 37,3 % варіантів змін печінкових проб. Встановлено взаємозв'язок показників цитолізу, холестази та імунно-запального синдрому від активності, поширеності коліту та варіанту терапії ( $p < 0,05$ ).

4. Запальні захворювання кишечника у дітей супроводжуються порушенням ліпідного обміну у 72,5 % пацієнтів з ХК та 63,75 % – з ВК за рахунок підвищення ЛПДНЩ, коефіцієнту атерогенності та зниження ЛПВЩ. У дітей з ХК та ВК встановлено порушення жирнокислотного спектру у вигляді вірогідного підвищення в плазмі крові НЖК та ПНЖК (переважно омега-6) в мембранах еритроцитів ( $p < 0,05$ ).

5. У всіх обстежених з ХК та ВК встановлено порушення мікробіоти кишечника у вигляді вірогідного зниження кількості Bifidobacterium, Lactobacillus, пептострептококів, ентерококів, бактероїдів та вірогідного підвищення частоти виділення та кількості умовно патогенної флори та їх асоціацій ( $p < 0,05$ ). Доведено взаємозв'язок між підвищенням рівня трансаміназ та зниженням Bifidobacterium <6lg та Lactobacillus < 5lg ( $p < 0,05$ ).

6. Встановлено, що частота поліморфних варіантів генів *CYP2D6\*4(G1934A)*, *GSTM1*, *GSTT1*, *MDR1(C3435T)* у дітей з ХК та ВК не відрізнялася між собою та від популяційних частот в Україні. Доведено взаємозв'язок порушення функціонального стану печінки (підвищення трансаміназ) з не функціональним *TT*-генотипом гену третьої фази детоксикації *MDR1(C3435T)* ( $p = 0,02$ ).

7. У 45 % дітей з ХК та 54,5 % з ВК за даними УЗД мала місце гепатомегалія. Встановлено, що у більшості дітей з ХК (75 %) та ВК (70 %) мали місце порушення тонуусу сфінктеру Одді переважно по гіпертонічному типу та моторної функції жовчного міхура (60 % та 45,0 % відповідно) переважно по гіперкінетичному типу. ЗЗК у дітей призводять до підвищення жорсткості паренхіми печінки у 50 % дітей з ВК та 37,7 % дітей з ХК. У дітей з ХК встановлено прямий кореляційний зв'язок між показником жорсткості паренхіми печінки активністю захворювання (PCDAI) –  $\tau = 0,4$  ( $p = 0,02$ ), фекальним кальпротектином –  $\tau = 0,54$  ( $p = 0,01$ ), тимоловою пробою –  $\tau = 0,3$  ( $p = 0,05$ ). У дітей з ВК між показником жорсткості та АЛТ ( $\tau = 0,37$ ,  $p = 0,03$ ), ГГТ ( $\tau = 0,25$ ,  $p = 0,04$ ), АСТ ( $\tau = 0,24$ ,  $p = 0,04$ ).

8. Предикторами ризику розвитку порушення функціонального стану печінки для дітей з ХК є: PCDAI > 30 балів (OR 22,0; 95 % CI 4,6–104,7), *Bifidobacterium* <6lg, *Lactobacillus* <5 lg (OR 7,0; 95 % CI 1,1–42,9), *TT*-генотип гену *MDR1* (OR 7,5; 95 % CI 1,2–44,0).

Предикторами ризику розвитку порушення функціонального стану печінки для дітей з ВК є: PUCAI  $\geq$  65 балів (OR 8,25; 95 % CI 2,5–27,1), тотальний коліт (OR 3,7; 95 % CI 1,45 – 9,4), тривалість захворювання  $\leq$  36 місяців (OR 2,84; 95 % CI 1,1–7,0), терапія ГКС+азатиоприн+месалазин (OR 3,18; 95 % CI 1,3–7,3), *Bifidobacterium* <6lg, *Lactobacillus* <5 lg (OR 3,6; 95 % CI 1,1–11,0), *TT*-генотип гену *MDR1* (OR 7,5; 95 % CI 1,2–44,0).

9. Розроблено алгоритм ранньої діагностики та моніторингу порушень функціонального стану гепатобіліарної системи у дітей з ХК та ВК (дивись практичні рекомендації).

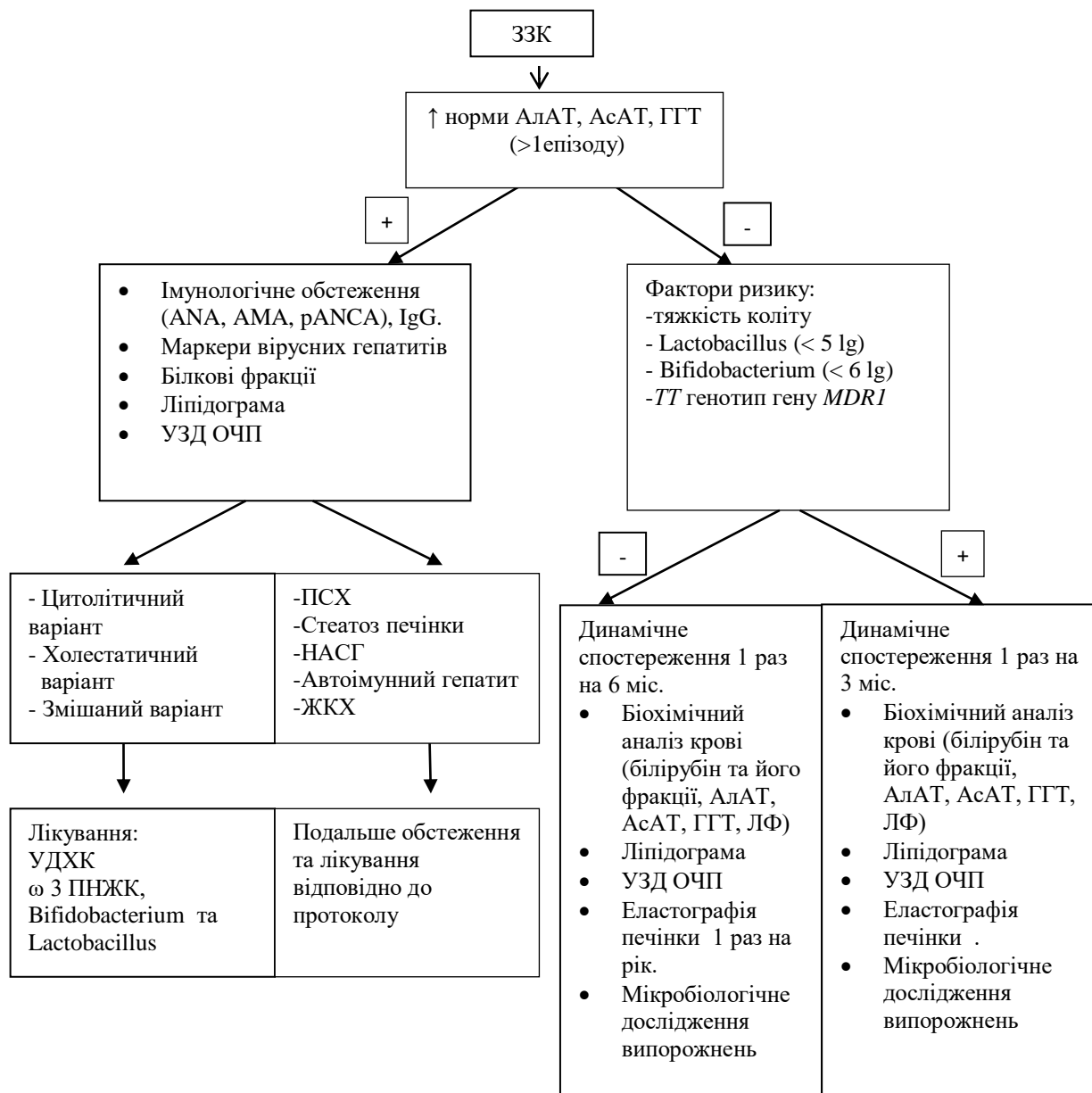
## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Предикторами ризику розвитку порушення функціонального стану печінки для дітей з ХК є: PCDAI > 30 балів (OR 22,0; 95 % CI 4,6–104,7), *Bifidobacterium* <6lg, *Lactobacillus* <5 lg (OR 7,0; 95 % CI 1,1–42,9), *TT*-генотип гену *MDR1* (OR 7,5; 95 % CI 1,2 – 44,0).

2. Предикторами ризику розвитку порушення функціонального стану печінки для дітей з ВК є: PUCAI  $\geq$  65 балів (OR 8,25; 95 % CI 2,5–27,1), тотальний коліт (OR 3,7; 95 % CI 1,45 – 9,4), тривалість захворювання  $\leq$  36 місяців (OR 2,84; 95 % CI 1,1–7,0), терапія ГКС+азатиоприн+месалазин (OR 3,18; 95 % CI 1,3–7,3), *Bifidobacterium* <6lg, *Lactobacillus* <5 lg (OR 3,6; 95 % CI 1,1–11,0), *TT*-генотип гену *MDR1* (OR 7,5; 95 % CI 1,2–44,0).



## 3. Алгоритм діагностики та моніторинг дітей з ЗЗК.



## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Оцінка розповсюдження поліморфізму генів системи детоксикації у дітей з запальними захворюваннями кишечника / Березенко В. С., Ткалик О. М. Россоха З. І., Диба М. Б. // Перинатология и педиатрия. – 2016. – № 3 (67). – С.118–122. (Особистий внесок – збір матеріалу, обробка отриманих даних, підготовка до друку).

2. Особливості функціонального стану печінки у дітей з хворобою Крона / Березенко В. С., Ткалик О. М., Диба М. Б., Мостовенко Р. В. // Современная педиатрия. – 2016. – № 6 (78). – С. 103–105. (Особистий внесок – збір матеріалу, аналіз літературних джерел, обробка отриманих даних, підготовка до друку).

3. Березенко В. С. Характеристика функціонального стану печінки у дітей з виразковим колітом / Березенко В. С., Ткалик О. М., Диба М. Б. // Сучасна гастроентерологія. – 2016. – № 6 (92). – С. 54–60. (Особистий внесок – збір

матеріалу, аналіз літературних джерел, обробка отриманих даних, підготовка до друку).

4. Особенности липидного и жирнокислотного спектра крови у детей с язвенным колитом / Березенко В. С., Ткалик Е. Н., Косякова Г. В., Климашевский В. М., Гула Н. М., Диба М. Б. // Педиатрия Восточна Европа. – 2017. – № 1 (5). – С. 49–56. (Особистий внесок – (Збір матеріалу, обробка отриманих даних, підготовка до друку).

5. Березенко В. С. Особливості функціонального стану печінки у дітей з запальними захворюваннями кишечника залежно від поліморфних варіантів генів системи детоксикації / Березенко В. С., Ткалик О. М., Россоха З. І. // Перинатология и педиатрия. – 2017. – № 3. – С. 134–139. (Особистий внесок – збір матеріалу, наукова інтерпретація, обробка отриманих даних, підготовка до друку).

6. Ткалик О. М. Оцінка фіброзу печінки в дітей із запальними захворюваннями кишечника методом еластографії зсувної хвилі / Ткалик О. М. // International research and practice conference INNOVATIVE TECHNOLOGY IN MEDECINE: EXPERIENCE OF POLAND AND UKRAINE, Lublin, Republic of Poland. – 2017, April 28–29. – С. 86–88.

7. Березенко В. С. Особливості змін функціонального стану печінки у дітей з запальними захворюваннями кишечника / Березенко В. С., Ткалик О. М. // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2015. – № 1 (8). – С. 11–12. (Особистий внесок – збір матеріалу, обробка отриманих даних, підготовка до друку).

8. Поліморфізм генів системи детоксикації у дітей з виразковим колітом / Березенко В. С., Ткалик О. М., Россоха З. І., Кир'яченко С. П. // Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. – 2016. – № 1 (10). – С. 26–27. (Особистий внесок – збір матеріалу, статистична обробка отриманих даних, підготовка до друку).

9. Патент на корисну модель № 118288. Спосіб ранньої діагностики порушення функціонального стану гепатобіліарної системи у дітей / Березенко В. С., Ткалик О. М., Диба М. Б., Крат В. В., Михайлюк Х. З. ; заявник та патентовласник ДУ «ІПАГ НАМНУ». – № u2017 02731 ; заявл. 23.03.17 ; опубл. 25.07.17, Бюл. № 14.

## АНОТАЦІЯ

**Ткалик О. М. Особливості порушень функціонального стану гепатобіліарної системи та прогнозування їх розвитку у дітей з запальними захворюваннями кишечника.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – Педіатрія. – ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», Київ, 2017.

Дисертація присвячена питанням вивчення порушень функціонального стану гепатобіліарної системи та прогнозування ризику їх розвитку у дітей з запальними захворюваннями кишечника. Вивчались особливості порушень стану гепатобіліарної системи у дітей з хворобою Крона та виразковим колітом залежно

від активності, тривалості захворювання та варіанту терапії, особливості ліпідного обміну, мікробіоти кишечника, поліморфізму генів детоксикації, структурно-функціонального стану гепатобіліарної системи та жорсткості паренхіми печінки. Порухення функціонального стану печінки встановлено у 45 % дітей з ХК та 45,3% – з ВК. Встановлено взаємозв'язок частоти підвищення показників цитолітичного та імуно-запального синдрому з активністю ХК ( $p < 0,001$ ) та показників цитолізу, холестази у імуно-запального синдрому з активністю, поширеністю коліту та варіантом терапії у дітей з ВК ( $p < 0,05$ ). У 8,5 % дітей з ВК діагностовно хронічного захворювання печінки (первинний склерозуючий холангіт, автоімунний гепатит, гранулематозний гепатит, жовчокам'яна хвороба, неалкогольний стеатогепатит). У 72,5 % пацієнтів з ХК та 63,75 % – з ВК встановлено порушення ліпідного обміну за рахунок підвищення ЛПДНЩ, коефіцієнту атерогенності та зниження ЛПВЩ. У хворих з ХК та ВК мало місце порушення спектру жирних кислот у вигляді підвищення у плазмі крові НЖК та в мембранах еритроцитів ПНЖК (переважно омега-6) ( $p < 0,05$ ). У всіх дітей з ХК та ВК встановлено порушення мікробіоти кишечника у вигляді зниження кількості *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* та встановлено взаємозв'язок між підвищенням рівня трансаміназ та зниженням *Bifidobacterium*  $< 6 \lg$  та *Lactobacillus*  $< 5 \lg$  ( $p < 0,05$ ). Доведено взаємозв'язок порушення функціонального стану печінки (підвищення трансаміназ) з не функціональним *TT*-генотипом гену третьої фази детоксикації *MDR1(C3435T)* ( $p = 0,02$ ). У 50 % дітей з ВК та 37,7 % дітей з ХК у дітей мало місце підвищення жорсткості паренхіми печінки. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між показником жорсткості паренхіми печінки активністю захворювання (PCDAI) –  $\tau = 0,4$  ( $p = 0,02$ ), фекальним кальпротектином –  $\tau = 0,54$  ( $p = 0,01$ ), тимоловою пробою –  $\tau = 0,3$  ( $p = 0,05$ ) у дітей з ХК та АЛТ ( $\tau = 0,37$ ,  $p = 0,03$ ), ГГТ ( $\tau = 0,25$ ,  $p = 0,04$ ), АСТ ( $\tau = 0,24$ ,  $p = 0,04$ ) у дітей з ВК. Встановлено предиктори порушення функціонального стану печінки у дітей з ХК та ВК. Розроблено алгоритм ранньої діагностики та моніторингу порушень функціонального стану гепатобіліарної системи у дітей з ХК та ВК.

**Ключові слова:** діти, хвороба Крона, виразковий коліт, печінка, ліпідний обмін, жирні кислоти, мікробіота товстого кишечника, поліморфізм гену *CYP2D6\*4(G1934A)*, *GSTM1*, *GSTT1*, *MDR1(C3435T)*, еластографія печінки.

## АННОТАЦІЯ

**Ткалик Е. Н. Особенности нарушений функционального состояния гепатобилиарной системы и прогнозирование их развития у детей с воспалительными заболеваниями кишечника.** – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – Педиатрия. – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», Киев, 2017.

Диссертация посвящена вопросам изучения нарушений функционального состояния гепатобилиарной системы и прогнозирования риска их развития у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Изучались особенности нарушений

состояния гепатобилиарной системы у детей с болезнью Крона (БК) и язвенным колитом (ЯК) в зависимости от активности, длительности заболевания и варианта терапии, особенности липидного обмена, микробиоты кишечника, полиморфизмов генов детоксикации, структурно-функционального состояния гепатобилиарной системы и жесткости паренхимы печени. Нарушение функционального состояния печени установлено у 45 % детей с БК и 45,3 % – у ЯК. Установлена взаимосвязь частоты повышения показателей цитолитического и иммуно-воспалительного синдромов с активностью БК ( $p < 0,001$ ), показателей цитолиза, холестаза и иммуно-воспалительного синдрома с активностью, распространенностью колита и вариантом терапии у детей с ЯК ( $p < 0,05$ ). В 8,5 % детей с ЯК диагностированы хронические заболевания печени (первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит, гранулематозный гепатит, желчнокаменная болезнь, неалкогольный стеатогепатит). У 72,5 % пациентов с БК и 63,75 % – с ЯК установлено нарушение липидного обмена за счет повышения ЛПОНП, коэффициента атерогенности и снижение ЛПВП. У больных с БК и ЯК имело место нарушение спектра жирных кислот, в виде повышения НЖК в плазме крови и ПНЖК в мембранах эритроцитов (преимущественно омега-6) ( $p < 0,05$ ). У всех детей с БК и ЯК установлено нарушение микробиоты кишечника в виде снижения количества *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и установлена взаимосвязь между повышением уровня трансаминаз и снижением *Bifidobacterium*  $< 6lg$  и *Lactobacillus*  $< 5lg$  ( $p < 0,05$ ). Доказана взаимосвязь нарушения функционального состояния печени (повышение трансаминаз) с не функциональным *TT*-генотипом гена третьей фазы детоксикации *MDR1 (C3435T)* ( $p = 0,02$ ). У 50 % детей с ЯК и 37,7 % детей с БК имело место повышение жесткости паренхимы печени. Установлена прямая корреляционная связь между показателем жесткости паренхимы печени с активностью заболевания (PCDAI) –  $\tau = 0,4$  ( $p = 0,02$ ), фекальным кальпротектином –  $\tau = 0,54$  ( $p = 0,01$ ), тимоловой пробой –  $\tau = 0,3$  ( $p = 0,05$ ) у детей с БК и АлАТ ( $\tau = 0,37$ ,  $p = 0,03$ ), ГГТ ( $\tau = 0,25$ ,  $p = 0,04$ ), АсАТ ( $\tau = 0,24$ ,  $p = 0,04$ ) у детей с ЯК. Установлены предикторы нарушения функционального состояния печени у детей с БК и ЯК. Разработан алгоритм ранней диагностики и мониторинга нарушений функционального состояния гепатобилиарной системы у детей с БК и ЯК.

**Ключевые слова:** дети, болезнь Крона, язвенный колит, печень, липидный обмен, жирные кислоты, микробиота толстого кишечника, полиморфизм гена *CYP2D6 \* 4 (G1934A)*, *GSTM1*, *GSTT1*, *MDR1 (C3435T)*, эластография печени.

## SUMMARY

**Tkalik O. M. The features of violations of functional state of hepatobiliary system and prognosis their development in children with inflammatory bowel diseases. – Manuscript.**

Thesis for a scientific degree of Candidate of Medical Science in specialty 14.01.10 – Pediatrics. – SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Academy of Medical Sciences in Ukraine», Kyiv, 2017.

The dissertation studies the features of functional state of hepatobiliary system and development prognosis thereof in children with inflammatory bowel diseases.

The features of functional state of hepatobiliary system in children with Crohn's disease and ulcerative colitis were researched depending on the activity, illness duration and type of therapy, features of lipid metabolism disorder, intestinal microbiotics, polymorphism of detoxification genes, hepatobiliary system structural-functional condition and stiffness of liver parenchyma.

It was found that 45% of children with CD and 45,3% of children with UC suffered from liver functional state disorder. A correlation was identified between the indicators of cytolytic and immune-inflammatory syndromes with CD activity ( $\chi^2 = 20.00$ ;  $p < 0.001$ ), as well as between the indicators of cytolysis, cholestasis and immune-inflammatory syndrome with activity and spread of colitis and type of therapy in children with UC ( $p < 0,05$ ). Chronic liver diseases (primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, granulomatous hepatitis, cholelithiasis, non-alcoholic steatohepatitis) were present in 8,5% of children with UC. In 72.5% of patients with CD and 63.75% of patients with UC, a lipid metabolism disorder was present due to increased levels of LDL, atherogeneity and HDL level reduction. In patients with CD and UC, fatty acid spectrum disorder was present in the form of increase of NLC in blood plasma and of PFA in erythrocyte membranes (predominantly  $\omega$ -6) ( $p < 0,05$ ).

In all examined children with CD and UC, a microbiotoxicity disorder was detected in form of decrease in the amount of Bifidobacterium, Lactobacillus, and a relationship between increased levels of transaminases and decreased levels of Bifidobacterium  $< 6$  log and Lactobacillus  $< 5$  log ( $\chi^2 = 5.0$ ;  $p < 0.05$ ) was established. A correlation between liver functional state disorder (increased level of transaminases) with the non-functional TT-genotype of phase III detoxification gene MDR1 (C3435T) is proved ( $\chi^2 = 5.71$ ;  $p = 0.02$ ). IBD in children leads to increased stiffness of liver parenchyma in 50% of children with UC and 37.7% of children with CD. A direct correlation of stiffness indices of liver parenchyma with activity of the disease (PCDAI) –  $\tau = 0.4$  ( $p = 0.02$ ), faecal calprotectin –  $\tau = 0.54$  ( $p = 0.01$ ) and thymol test –  $\tau = 0.3$  ( $p = 0.05$ ) in children with CD, as well as with ALT ( $\tau = 0.37$ ,  $p = 0.03$ ), GGT ( $\tau = 0.25$ ,  $p = 0.04$ ) and AST ( $\tau = 0.24$ ,  $p = 0.04$ ) in children with UC was established.

An algorithm for early diagnosis and monitoring of hepatobiliary system functional state disorders in children with CD and UC was developed.

**Keywords:** children, Crohn's disease, ulcerative colitis, liver, lipid metabolism, fatty acids, large intestine microbiota, polymorphism of the CYP2D6\*4 (G1934A) gene, GSTM1, GSTT1, MDR1(C3435T), elastography of liver.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АЛАТ – аланінамінотрансфераза
- БК – хвороба Крона
- ВК – виразковий коліт
- ГГТ – гамаглутамілтрансфераза
- ЗЗК – запальні захворювання кишечника
- ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності
- ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

ME	– мембрана еритроцита
НЖК	– насичені жирні кислоти
ПНЖК	– поліненасичені жирні кислоти
ПСХ	– первинний склерозуючий холангіт
ХК	– хвороба Крона
ЯК	– виразковий коліт
<i>GSTM1</i>	– глутатіон-S-трансферази mu-1
<i>GSTT1</i>	– глутатіон-S-трансферази theta-1
CI	– довірчий інтервал
<i>MDR1</i>	– ген множинної лікарської резистентності
Me	– медіана
OR	– відношення ризиків
RR	– відносний ризик
Se	– чутливість
Sp	– специфічність