

М.Б. Дйба¹, В.С. Березенко^{1,2}, Т.Д. Задорожна¹

Предиктори неефективності лікування дітей з аутоімунним гепатитом та аутоімунним склерозуючим холангітом

¹ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2025). 7(151): 46–56; doi 10.15574/SP.2025.7(151).4656

For citation: Dyba MB, Berezenko VS, Zadorozhna TD. (2025). Predictors of poor treatment response in pediatric autoimmune hepatitis and autoimmune sclerosing cholangitis. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(151): 46–56. doi: 10.15574/SP.2025.7(151).4656.

Аутоімунний гепатит (АІГ) та аутоімунний склерозуючий холангіт (АСХ) у дітей потребують тривалої імуносупресивної терапії; у частини пацієнтів повна біохімічна відповідь не досягається за 12 місяців, що негативно впливає на прогноз для пацієнтів.

Мета – визначити предиктори неефективності лікування за 12 місяців у дітей з АІГ та АСХ для оптимізації моніторингу і корегування лікування. **Матеріали і методи.** Ретроспективно проаналізовано 55 дітей з АІГ та АСХ (2018–2024 рр.): з повною біохімічною відповіддю (n=34) і без неї (n=21). До початку лікування оцінено клініко-лабораторні дані та гістологію біоптатів печінки. Розраховано відносний ризик (RR), відношення шансів (OR) і 95% довірчий інтервал (ДІ).

Результати. Відсутність відповіді асоціювалася з АСХ (RR=1,73; 95% ДІ: 1,07–2,82), анемією (RR=2,78; 95% ДІ: 1,30–5,92), тромбоцитопенією (RR=9,71; 95% ДІ: 1,26–75,16), спленомегалією (RR=1,71; 95% ДІ: 1,17–2,50) і запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК) (RR=2,63; 95% ДІ: 1,32–5,26). Морфологічними предикторами були активність холангіту ≥ 2 (RR=2,65; 95% ДІ: 1,58–4,44), дуктопенія (p<0,01), біліарний інтерфейс (RR=3,51; 95% ДІ: 1,58–7,81) та експресія p16 (RR=1,95; 95% ДІ: 1,15–3,31) і p21 (RR=5,00; 95% ДІ: 1,62–15,39) в епітеліоцитах дуктул.

Висновки. Окремі клінічні й лабораторні показники, супутні ЗЗК і морфологічні ознаки біліарного ушкодження й активації клітинної сенесценції (p16/p21) пов'язані з неефективністю терапії за 12 місяців і можуть бути використані для посиленого моніторингу і своєчасного корегування терапії.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол схвалено місцевим етичним комітетом. Отримано інформовану згоду опікунів дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, аутоімунний гепатит, аутоімунний склерозуючий холангіт, біохімічна відповідь.

Predictors of poor treatment response in pediatric autoimmune hepatitis and autoimmune sclerosing cholangitis

*M.B. Dyba¹, V.S. Berezenko^{1,2}, T.D. Zadorozhna¹*¹SI «Ukrainian Center for Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine», Kyiv²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Autoimmune hepatitis (AIH) and autoimmune sclerosing cholangitis (ASC) in children require long-term immunosuppressive therapy; however, complete biochemical response is not achieved within 12 months in a proportion of patients, which adversely affects prognosis.

Aim – to identify predictors of treatment non-response at 12 months in children with AIH and ASC in order to optimize monitoring and guide timely treatment adjustment.

Materials and methods. A retrospective analysis included 55 children with AIH/ASC treated in 2018–2024: responders with complete biochemical response (n=34) and non-responders (n=21). Baseline clinical and laboratory data and liver biopsy findings were assessed. Relative risk (RR), odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were calculated.

Results. Non-response was associated with ASC (RR=1.73; 95% CI: 1.07–2.82), anaemia (RR=2.78; 95% CI: 1.30–5.92), thrombocytopenia (RR=9.71; 95% CI: 1.26–75.16), splenomegaly (RR=1.71; 95% CI: 1.17–2.50) and inflammatory bowel disease (IBD) (RR=2.63; 95% CI: 1.32–5.26). Histological predictors included cholangitis activity ≥ 2 (RR=2.65; 95% CI: 1.58–4.44), ductopenia (p<0.01), biliary interface activity (RR=3.51; 95% CI: 1.58–7.81), and ductular epithelial expression of p16 (RR=1.95; 95% CI: 1.15–3.31) and p21 (RR=5.00; 95% CI: 1.62–15.39).

Conclusions. Individual clinical and laboratory indicators, comorbid IBD, and histological features of biliary injury and cellular senescence activation (p16/p21) were associated with treatment non-response at 12 months and may inform intensified monitoring and timely adjustment of therapy.

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The protocol was approved by the local ethics committee. Written informed consent was obtained from the children's legal guardians. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: children; autoimmune hepatitis; autoimmune sclerosing cholangitis; biochemical response.

Вступ

Аутоімунний гепатит (АІГ) – це хронічне запальне захворювання печінки, що переважно уражує гепатоцити та виникає внаслідок складної взаємодії генетичних і зовнішніх чинників [13,14]. Діагностування АІГ є складним і ґрунтується на поєднанні клінічних, біохімічних, серологічних і морфологічних критеріїв, визначених у сучасних рекомендаціях

[11,13,14]. Особливістю аутоімунних захворювань печінки (АЗП) у дітей є часте залучення жовчних протоків до патологічного імунного запалення. За різними дослідженнями, майже в половині дітей з АІГ виявляють біліарний фенотип, який нині класифікують як аутоімунний склерозуючий холангіт (АСХ) [3,8,22,24]. Проте навіть у дітей зі встановленим класичним діагнозом АІГ ураження жовчних протоків є частою

морфологічною знахідкою [1,6,26]. Погляди щодо клінічного значення біліарного компонента є дискусійними [6,7,14,20]. Стандартом лікування залишається застосування імуносупресивних засобів: глюкокортикостероїдів (ГКС) у поєднанні з азатиоприном (АЗА) або мікофенолатом мофетилу, а основними завданнями терапії АЗП є зниження довгострокової захворюваності та смертності, пов'язаних із печінкою [12,13,16,25].

Оцінювання ефективності терапії має принципове значення, оскільки дає змогу своєчасно ідентифікувати пацієнтів із недостатньою відповіддю на лікування та оптимізувати терапевтичну стратегію. Водночас чіткі рекомендації щодо своєчасної ескалації терапії або переходу на альтернативні схеми залишаються недостатньо розробленими [4,18]. Сучасні тенденції розвитку медицини орієнтовані на персоналізовані підходи до лікування. Морфологічні характеристики, а також особливості клінічного дебюту і лабораторних показників на момент початку терапії формують своєрідний фенотип захворювання в дітей з АЗП. Це поєднання вихідних даних може мати прогностичне значення та стати підґрунтям для розроблення індивідуалізованих схем лікування й оптимізації терапевтичних підходів залежно від особливостей перебігу в кожного пацієнта.

Мета – визначити предиктори неефективності лікування за 12 місяців у дітей з АІГ та АСХ для оптимізації моніторингу і корегування лікування.

Матеріали і методи дослідження

Ретроспективний аналіз проведено на основі медичної документації дітей, які проходили обстеження і лікування в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» у період 2018–2024 рр. У 2024 р. заклад перейменовано на ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» (далі – ВЦМД).

Для аналізу відібрано пацієнтів із діагнозами: АІГ, АСХ, overlap-синдром АІГ/первинний склерозуючий холангіт (ПСХ). Загалом проаналізовано 112 медичних історій дітей, яким виконано біопсію печінки. Стратифікацію пацієнтів на групи АІГ та АСХ здійснено відповідно до оновлених педіатричних критеріїв ESPGHAN [14]. Із дослідження вилучено 43 пацієнтів у зв'язку з відсутністю результатів імуногістохімічного дослідження (СК7), недостатньою кількістю порталних трактів у біоптаті (<10) або відсутністю даних магнітно-резонансної холангі-

опанкреатографії (МРХПГ). До фінального аналізу залучено 55 дітей.

У всіх пацієнтів зібрано демографічні та клініко-лабораторні дані: вік, стать; показники загального аналізу крові; аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), γ -глутамілтрансферази (ГГТ), лужної фосфатази (ЛФ); показники білірубину (загальний і прямий); міжнародне нормалізоване відношення (МНВ); концентрацію імуноглобуліну G (IgG) з урахуванням вікових норм; результати визначення аутоантитіл: антинуклеарні антитіла (ANA), антитіла до гладеньких м'язів (SMA), антитіла до печінково-ниркових мікросом 1-го типу (LKM-1), антитіла до цитозольного антигена печінки 1-го типу (LC1), перинуклеарні антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (pANCA) та антитіла до розчинного печінкового антигена (SLA). Інструментальні дані: ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (ознаки порталної гіпертензії, наявність/відсутність спленомегалії), езофагогастроуденоскопію (наявність варикозно розширених вен стравоходу (ВРВС)), ілеоколоноскопія (наявність/відсутність запальних захворювань кишечника (ЗЗК)) і МРХПГ.

Біопсійний матеріал отримано з архіву лабораторії патоморфології ВЦМД і повторно оцінено двома незалежними патоморфологами методом сліпого перегляду. Біоптати оброблено за стандартними методиками: парафінові блоки, забарвлення гематоксилін-еозином, пікрофуксином за Ван-Гізон і трихромом Массона. Стадію фіброзу печінки визначено за шкалою Metavir, що є загальноприйнятою методикою, та додатково оцінено за класифікацією Nakamura [9]. Для оцінювання жовчних протоків, дуктулярного епітелію, дуктулярної реакції та біліарної метаплазії застосовано імуногістохімічний маркер епітелію дуктул ЦК7 [2]. Біліарне ураження оцінено за модифікованою класифікацією Nakamura, що передбачає напівкількісне бальне оцінювання морфологічних змін (0–3 бали; для дуктулярної реакції – 0–4 бали). У тексті термін «ступінь» вжито як відповідник бальної шкали. Дуктопенія: 0 балів – відсутня; 1 бал – втрата міжчасточкових жовчних протоків у $1/3$ порталних трактів; 2 бали – у $1/3$ – $2/3$ трактів; 3 бали – у $>2/3$ трактів. Активність холангіту: 0 балів – відсутній або мінімальний; 1 бал – $\leq 1/3$ порталних трактів 1 дуктула; 2 бали – наявність >2 дуктул у $1/3$ – $2/3$ трактів; 3 бали – $>2/3$ трактів із

деструктивними змінами. Біліарна метаплазія за експресією СК7: 0 балів – відсутня; 1 бал – СК7+ гепатоцити (>10) в одній перипортальній зоні; 2 бали – позитивність в $1/3$ – $2/3$ трактів; 3 бали – у $\geq 2/3$ трактів. Дуктулярна реакція (СК7): 0 балів – відсутня; 1 бал – проліферація дуктул (>4) у трактах; 2 бали – поєднання дуктулярної реакції та СК7+ перипортальних гепатоцитів; 3 бали – наявність проміжних гепатоцитів; 4 бали – СК7+ більшість гепатоцитів. Гістологічна активність гепатиту за шкалою Nakanuma: 0 балів – відсутня; 1 бал – мінімальна (≥ 10 лімфоцитів у ≥ 1 тракті або мінімальний лобулярний гепатит); 2 бали – помірна (≥ 10 лімфоцитів у ≥ 2 трактах або виражений лобулярний гепатит); 3 бали – висока (інтерфейс-гепатит >20 лімфоцитів у >50% трактів, мостоподібний або зональний некроз). Фіброз печінки: 0 балів – відсутній; 1 бал – портальний або перипортальний фіброз, незавершені септи; 2 бали – мостоподібний фіброз; 3 бали – цироз із вузлами регенерації.

Стадію захворювання за Nakanuma визначено як суму балів за фіброз і дуктопенію: 1-ша стадія – 0 балів; 2-га стадія – 1–2 бали; 3-тя стадія – 3–4 бали; 4-та стадія – 5–6 балів. Додатково проаналізовано перидуктальний фіброз, який оцінено за чотирибальною шкалою: 0 балів – відсутній; 1 бал – в 1 дуктулі; 2 бали – у 2 дуктулах; 3 бали – у ≥ 3 дуктулах біоптату. Окремо відзначено наявність концентричного перидуктального фіброзу («onion-skin»). Крім того, для комплексного оцінювання біліарного ураження взято до уваги морфологічні маркери холестази: біліарні розетки, біліарний інтерфейс-гепатит, балонну/пір'яну дегенерацію гепатоцитів, мукобілію, портальний і перипортальний набряк, які вважають непрямими ознаками холестатичного ушкодження печінкової паренхіми [5,15,21]. Балонну та пір'ясту дегенерацію гепатоцитів проаналізовано як єдиний морфологічний показник, оскільки їхня диференціація є утрудненою на тлі вираженого запального процесу, характерного для АІГ та АСХ. Обидва типи змін мають подібні морфологічні характеристики – збільшені гепатоцити з розрідженою або зернистою цитоплазмою, що ускладнює їхню точну ідентифікацію за стандартного забарвлення гематоксилін-еозином. Окрім того, для виявлення мукобілії як ознаки холестатичного ушкодження застосовано реакцію періодичної кислоти – шифа (PAS) та оцінено накопичення PAS-позитивного матеріалу в жовчних

протоках; метод візуалізує нейтральні мукополісахариди й глікопротеїни.

Як додаткові ознаки біліарного ураження визначено експресію білків p16 і p21 у холангіоцитах, які є маркерами сенесцентного фенотипу холангіоцитів [21]. Імуногістохімічне дослідження експресії білків p16 і p21 проведено на парафінових зрізах біопсій печінки. Антитіло до p16 (клон EP16, мишаче моноклональне, Bio SB, Livermore, CA, США) застосовано в готовому до використання вигляді; антитіло до p21 (клон WA-1, мишаче моноклональне, Bio SB, Rockford, IL, США) – у розведенні 1:1000. Оцінено експресію p16 у вигляді ядерного або ядерно-цитоплазматичного забарвлення, що вважається позитивним за наявності ядерного компонента. Експресію p21 оцінено лише за ядерним забарвленням, яке вважається специфічним для цього маркера. Для аналізу експресії в дрібних жовчних протоках використано напівкількісне оцінювання: 0 балів – відсутність забарвлення, 1 бал – поодинокі слабкопозитивні клітини в ≤ 1 дрібному жовчному протоці, 2 бали – помірна або інтенсивна позитивність в 1–3 і >3 дрібних жовчних протоках. У подальшому результати інтерпретовано як негативні (0–1 бал) і позитивні (2 бали). Оцінювання проведено двома незалежними патоморфологами в сліпому режимі.

Для оцінювання ефективності лікування використано рекомендації міжнародної групи з АІГ [18]. Повну біохімічну відповідь визначено як нормалізацію АЛТ, АСТ і рівня IgG до верхньої межі норми (ВМН) на 12-му місяці після початку терапії.

Статистичні методи. Нормальність розподілу даних перевірено за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова. Безперервні змінні описано як медіани (Me) з міжквартильним діапазоном (Q25–Q75) або як середнє значення \pm стандартне відхилення (SD) залежно від характеру розподілу. Для порівняння кількісних даних між двома групами застосовано Укритерій Манна–Вітні або двосторонній t-тест Стьюдента. Категоріальні змінні порівняно за допомогою точного тесту Фішера; для множинних парних порівнянь застосовано постхок-аналіз із використанням точного тесту Фішера. Для визначення предикторів не ефективності терапії розраховано відносні ризики (RR) і відношення шансів (OR) з 95% довірчими інтервалами (ДІ). Статистичні методи дослідження проведено з використанням програ-

Таблиця 1

Клініко-лабораторна характеристика дітей з аутоімунним гепатитом та аутоімунним склерозуючим холангітом до початку лікування

Параметр	АІГ, n=26	АСХ, n=29	p
Дівчатка, абс. (%)	18 (69,2)	13 (44,8)	0,10**
Вік, роки	10,5 (8; 15)	13,0 (8; 14)	0,75*
Гемоглобін, Ме (Q25; Q75)	127,5 (118; 139)	118 (103;127,5)	0,01*
Анемія ≤ 115 г/л, абс. (%)	5 (19,2)	13 (44,8)	0,05**
Тромбоцити, Ме (Q25; Q75)	206,5 (178; 291)	238 (179; 308)	0,76*
Тромбоцитопенія (<150 тис./мкл), абс. (%)	2 (7,7)	5 (17,2)	0,43**
АЛТ, Ме (Q25; Q75)	376 (145; 922)	173 (79; 642)	0,13*
АСТ, Ме (Q25; Q75)	256 (98; 811)	156 (66; 550)	0,10*
ГГТ, Ме (Q25; Q75)	70 (31; 141)	105 (59; 226)	0,10*
ГГТ <50 Од/л, абс. (%)	6 (23,1)	6 (20,7)	1,0**
ЛФ, Ме (Q25; Q75)	227 (152; 279)	228 (160;421)	0,35*
Білірубін, Ме (Q25; Q75)	28 (14; 47)	21 (14; 34)	0,58*
Білірубін >ВМН, абс. (%)	9 (34,6)	11 (37,9)	1,0**
ГГТ/АСТ, Ме (Q25; Q75)	0,2 (0,1; 0,4)	0,5 (0,2; 2,0)	0,01*
IgG, г/л, Ме (Q25; Q75)	16,5 (13,8; 23,8)	19,7 (13,5; 25,3)	0,76*
IgG >16, абс. (%)	12 (46,2)	15 (51,7)	0,79**
МНВ, Ме (Q25; Q75)	1,2 (1,1; 1,3)	1,2 (1,1; 1,3)	0,75*
Кальпротектин	31,4 (21; 93)	176 (42,2; 309)	0,1*
Фіброз F1–2 ст. за Metavir, абс. (%)	12 (46,2)	6 (20,7)	0,08**
Фіброз F3–4 ст. за Metavir, абс. (%)	14 (53,8)	23 (79,3)	0,08**
Цироз печінки, абс. (%)	5 (19,2)	7 (24,1)	0,75**
Портальна гіпертензія, абс. (%)	3 (11,5)	6 (20,7)	0,47**
Спленомегалія, абс. (%)	14 (53,8)	21 (72,4)	0,18**
ВРВС, абс. (%)	1 (3,8)	3 (10,3)	0,61**
ПСХ великої протоки, абс. (%)	-	21 (72,4)	-
ПСХ з ураженням тільки малої протоки, абс. (%)	-	8 (27,6)	-
ЗЗК, абс. (%)	1 (3,8)	21 (72,4)	<0,001**

Примітки: * – непараметричний тест Манна-Вітні; ** – точний критерій Фішера.

ми «GraphPad Prism 10» (GraphPad Software Inc., США, GraphPad Prism 10.4.1.627, серійний номер GPS-2722055-T). Результати визнано статистично значущими за $p < 0,05$ [23].

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації та затверджено локальним етичним комітетом (протокол № 6 від 21.12.2023 р.).

Результати дослідження та їх обговорення

До дослідження залучили 55 дітей віком 2–18 років. Медіана віку обстежених пацієнтів на момент встановлення діагнозу становила 11 років (IQR: 8–14). Розподіл пацієнтів за віковими групами (1–6 років, 7–12 років і 13–18 років) у дітей

з АІГ та АСХ суттєво не різнився ($\chi^2=0,019$; $p=0,990$). В обох групах переважали діти віком 7–12 років і 13–18 років. Розподіл пацієнтів за статтю в групах АІГ та АСХ також не різнився (тест Фішера, OR=2,77; $p=0,10$). Клініко-лабораторну характеристику дітей з АІГ та АСХ до початку лікування наведено в таблиці 1.

У дітей з АСХ відзначалася тенденція до нижчих рівнів гемоглобіну порівняно з дітьми з АІГ (медіана 118 г/л; Q25–Q75: 103–127,5 г/л проти 127,5 г/л; Q25–Q75: 118–139 г/л; $p=0,010$). Частота анемії (рівень гемоглобіну ≤ 115 г/л) була вищою в групі АСХ порівняно з групою АІГ (13 (44,8%) проти 5 (19,2%); $p=0,05$), що, ймовірно, пов'язано з більшою поширеністю супутніх ЗЗК у пацієнтів з АСХ. Запальні захворювання

Таблиця 2

Порівняльна характеристика демографічних та клініко-лабораторних показників у дітей із біохімічною відповіддю та без неї

Показник	Група 1 (n=34)	Група 2 (n=21)	p
Вік:			
1–6 років	0	4 (19,0)	0,02*
7–12 років	19 (55,9)	8 (38,1)	0,27*
13–18 років	15 (44,1)	9 (42,9)	0,57*
Дівчатка	19 (55,9)	13 (61,9)	0,10*
Аутоімунний склерозуючий холангіт	14 (41,2)	15 (71,4)	0,05*
Анемія (гемоглобін ≤ 115 г/л)	7 (21,0)	12 (57,0)	0,01*
Тромбоцитопенія ($< 150 \times 10^9$ /л)	1 (2,9)	6 (28,6)	0,01*
Спленомегалія	17 (50,0)	18 (85,7)	0,04*
Запальні захворювання кишечника	9 (26,5)	12 (57,1)	0,01*
Цироз печінки	6 (17,6)	6 (28,6)	0,50*

кишечника достовірно частіше реєструвалися у дітей із АСХ порівняно з АІГ (21 (72,4%) проти 1 (3,8%); $p < 0,001$).

Співвідношення ГГТ/АСТ як непрямий показник біліарного ушкодження був достовірно вищим у дітей з АСХ порівняно з АІГ: 0,5 (0,2; 2,0) і 0,2 (0,1; 0,4), відповідно ($p = 0,01$). Частота фіброзу печінки $\geq F3$ за Metavir, ознаки портальної гіпертензії (спленомегалія, ВРВС) була подібною в обох групах ($p > 0,05$).

За іншими клініко-лабораторними показниками, наведеними в таблиці 1, у групах не було суттєвих відмінностей.

У більшості пацієнтів з АСХ, за даними МРХПГ, виявили ураження великих жовчних протоків (72%). Ізольоване ураження дрібних внутрішньопечінкових протоків діагностували у 28% пацієнтів з АСХ.

За 12 місяців лікування повну біохімічну відповідь досягли 20 (76,9%) дітей з АІГ та 14 (41,2%) дітей з АСХ. Враховуючи відсутність різниці між АІГ і АСХ у досягненні біохімічної відповіді за більшістю показників групи були об'єднані в одну когорту. Подальший аналіз проводили між двома групами: група 1 – пацієнти, які досягли повної біохімічної відповіді за 12 місяців ($n = 34$); група 2 – пацієнти, які не досягли повної біохімічної відповіді ($n = 21$).

Серед обстежених дітей медіанний вік пацієнтів групи 1 становив 11 років (IQR: 9–14), тоді як у групі 2 – 8 років (IQR: 7–14). Хоча в групі 2 частіше були діти віком 1–6 років (4 (19,0%) дитини проти 0%), ці відмінності не досягли статистичної значущості ($p = 0,15$). У досліджуваних групах пе-

реважали дівчатка: 19 (55,9%) – у групі 1 та 13 (61,9%) – у групі 2 (табл. 2).

Аутоімунний склерозуючий холангіт частіше діагностувався у пацієнтів групи 2 порівняно з групою 1 (15 (71,4%) проти 14 (41,2%); $p = 0,050$). Анемія (рівень гемоглобіну ≤ 115 г/л), тромбоцитопенія ($< 150 \times 10^9$ /л), спленомегалія та запальні захворювання кишечника також достовірно частіше реєструвалися у пацієнтів групи 2 без біохімічної відповіді (табл. 2). Натомість частота цирозу печінки на початку лікування між групами статистично не відрізнялася.

Гістологічна оцінка біоптатів печінки за класифікацією Nakanuma виявила відмінності між групами, що стосувалися переважно біліарного компонента ураження (табл. 3). Активність гепатиту між групами статистично не відрізнялася ($2,3 \pm 0,7$ у групі 1 та $2,4 \pm 0,7$ у групі 2; $p = 0,44$). Активність холангіту була достовірно вищою у пацієнтів групи 2, що підтверджувалося як загальним розподілом ступенів активності ($p = 0,010$), так і середнім балом ($2,0 \pm 0,9$ проти $1,4 \pm 1,0$ у групі 1; $p = 0,020$). Високі ступені активності холангіту (2–3) частіше реєструвалися у групі 2.

Дуктопенія була наявна в усіх пацієнтів групи 2, тоді як у групі 1 відсутність дуктопенії (0-й ступінь) відзначалася в 26,5% випадків ($p = 0,020$). Водночас середній бал дуктопенії між групами статистично не відрізнявся. Загальний розподіл ступенів перидуктального фіброзу та середній бал цього показника також не продемонстрували достовірних міжгрупових відмінностей, як і вираженість дуктулярної реакції та біліарної метаплазії.

Таблиця 3

Гістологічна характеристика біліарного ураження в дітей з аутоімунними захворюваннями печінки (за класифікацією Наканіта) залежно від біохімічної відповіді

Показник	Група 1 (n=34)	Група 2 (n=21)	p
Активність гепатиту, середній бал (\pm SD)	2,3 \pm 0,7	2,4 \pm 0,7	0,44*
Активність холангіту, абс. (%):			0,01**
0-го ступеня	5 (14,7)	0	
1-го ступеня	18 (52,9)	8 (38,1)	
2-го ступеня	5 (14,7)	4 (19,0)	
3-го ступеня	6 (17,6)	9 (42,9)	
Активність холангіту, середній бал (\pm SD)	1,4 \pm 1,0	2,0 \pm 0,9	0,02*
Дуктопенія, абс. (%):			0,02**
0-го ступеня	9 (26,5)	0	
1-го ступеня	15 (35,3)	13 (61,9)	
2-го ступеня	10 (29,4)	8 (38,1)	
3-го ступеня	0	0	
Дуктопенія, середній бал (\pm SD)	1,1 \pm 0,8	1,4 \pm 0,7	0,3*
Перидуктальний фіброз, абс. (%):			0,18**
0-го ступеня	9 (26,5)	1 (4,8)	
1-го ступеня	3 (8,8)	1 (4,8)	
2-го ступеня	11 (32,3)	10 (47,6)	
3-го ступеня	11 (32,3)	9 (42,9)	
Перидуктальний фіброз, середній бал (\pm SD)	1,7 \pm 1,2	2,3 \pm 0,8	0,14*
Дуктулярна реакція, абс. (%):			0,48**
1-го ступеня	12 (35,3)	4 (19,0)	
2-го ступеня	14 (41,2)	8 (38,1)	
3-го ступеня	7 (20,6)	8 (38,1)	
4-го ступеня	1 (2,9)	1 (4,8)	
Дуктулярна реакція, середній бал (\pm SD)	1,9 \pm 0,8	2,3 \pm 0,8	0,19*
Біліарна метаплазія, абс. (%):			0,32**
0-го ступеня	15 (44,1)	8 (38,1)	
1-го ступеня	9 (26,5)	6 (28,6)	
2-го ступеня	10 (29,4)	5 (23,8)	
3-го ступеня	0	2 (9,5)	
Біліарна метаплазія, середній бал (\pm SD)	0,9 \pm 0,8	0,9 \pm 1,0	0,90*
Фіброз, абс. (%):			0,09**
1-ша стадія	10 (29,4)	2 (9,5)	
2-га стадія	14 (41,2)	8 (38,1)	
3-тя стадія	10 (29,4)	11 (52,4)	
Стадія фіброзу, середній бал (\pm SD)	2,0 \pm 0,9	2,4 \pm 0,7	0,05*
Стадія за Наканіта, абс. (%):			0,24**
1-ша 0 балів)	0	0	
2-га (1–2 бали)	11 (32,4)	3 (14,3)	
3-тя (3–4 бали)	19 (55,9)	13 (61,9)	
4-та (5–6 балів)	4 (11,8)	5 (23,8)	
Стадія за Наканіта, середній бал (\pm SD)	2,8 \pm 0,7	3,1 \pm 0,6	0,13*
Концентричний перидуктальний фіброз типу «onion-skin», абс. (%)	11 (32,4)	10 (47,6)	0,39*
Мукобілія, абс. (%)	9 (26,5)	11 (52,4)	0,08**
Балонна/пір'яста дистрофія гепатоцитів, абс. (%)	17 (50)	19 (90,5)	0,003**
Портальний/перипортальний набряк, абс. (%)	15 (44,1)	13 (61,9)	0,3**
Біліарні розетки, абс. (%)	12 (35,3)	14 (66,7)	0,03**
Біліарний інтерфейс, абс. (%) 19	6 (17,6)	13 (61,9)	0,001**
Експресія p16 у дуктулах, абс. (%) [#]	10/24 (41,7)	13/16 (81,3)	0,02**
Експресія p21 у дуктулах, абс. (%) [#]	3/24 (12,5)	10/16 (62,5)	0,002**

Примітки: * – непараметричний тест Манна–Вітні; ** – точний критерій Фішера; # – експресію p16 і p21 в дуктулах проведено у 24 дітей 1-ї групи та 16 дітей 2-ї групи.

Таблиця 4

Предиктори недосагнення повної біохімічної відповіді в дітей з аутоімунними захворюваннями печінки на 12-му місяці лікування

Предиктор	Група 1 (n=34)	Група 2 (n=21)	RR (95% ДІ)	OR (95% ДІ)	p
АСХ	14 (41,2)	15 (71,4)	1,73 (1,07–2,82)	3,57 (1,11–11,1)	0,05*
Анемія (гемоглобін – ≤ 115 г/л)	7 (21,0)	12 (57,0)	2,78 (1,30–5,92)	5,14 (1,55–17,06)	0,01*
Тромбоцитопенія ($<150 \times 10^9$ /л)	1 (2,9)	6 (28,6)	9,71 (1,26–75,16)	12,5 (1,45–125,0)	0,01*
Спленомегалія	17 (50,0)	18 (85,7)	1,71 (1,17–2,50)	5,88 (0,49–25,0)	0,04*
Запальні захворювання кишечника	9 (26,5)	12 (57,1)	2,63 (1,32–5,26)	5,26 (1,61–16,67)	0,01*
Активність холангіту ≥ 2	11 (32,3)	18 (85,7)	2,65 (1,58–4,44)	12,5 (3,0–50,0)	$<0,001^*$
Дуктопенія	25 (73,5)	21 (100,0)	—	—	$<0,01^*$
Перидуктальний фіброз	25 (73,5)	20 (95,2)	1,30 (1,04–1,62)	7,20 (0,84–61,69)	0,01*
Мукобілія	9 (26,5)	11 (52,4)	1,98 (0,99–3,96)	3,06 (0,97–9,61)	0,08*
Балонна/пір'яста дистрофія	17 (50,0)	19 (90,5)	1,81 (1,26–2,60)	9,50 (1,91–47,27)	$<0,01^*$
Біліарні розетки	12 (35,3)	14 (66,7)	1,89 (1,09–3,26)	3,67 (1,16–11,56)	0,03*
Біліарний інтерфейс	6 (17,6)	13 (61,9)	3,51 (1,58–7,81)	7,58 (2,18–26,37)	0,001*
Експресія p16 в епітеліоцитах дуктул [#]	10/24 (41,7)	13/16 (81,3)	1,95 (1,15–3,31)	6,07 (1,36–27,05)	0,02*
Експресія p21 в епітеліоцитах дуктул [#]	3/24 (12,5)	10/16 (62,5)	5,00 (1,62–15,39)	11,67 (2,41–56,49)	0,002*

Примітка: * – точний критерій Фішера; # – експресію p16 і p21в дуктулах проведено у 24 дітей 1-ї групи та в 16 дітей 2-ї групи.

Аналіз стадії фіброзу за METAVIR між групами статистично не відрізнявся. Сумарна стадія за шкалою Наканіта також не показала достовірних міжгрупових відмінностей.

Серед додаткових морфологічних ознак у групі 2 достовірно частіше виявлялися балонна/пір'яста дистрофія гепатоцитів ($p=0,003$), біліарні розетки ($p=0,030$) та біліарний інтерфейс ($p=0,001$). Наявність мукобілії та концентричного перидуктального фіброзу типу «onion-skin» не досягала статистичної значущості.

Імуногістохімічне дослідження показало значно вищу частоту експресії маркерів клітинного старіння у пацієнтів групи 2: експресія p16 у дуктулах виявлялася у 81,3% проти 41,7% у групі 1 ($p=0,020$), а експресія p21 – у 62,5% проти 12,5% відповідно ($p=0,002$).

Для аналізу прогностичних чинників недосагнення повної біохімічної відповіді на 12-му місяці лікування відібрано клінічні, лабораторні, морфологічні та імуногістохімічні показники, які на попередньому етапі аналізу показали статистично значущі відмінності між групами пацієнтів із біохімічною відповіддю та без неї. Для кожного з відібраних показників оцінено відносний ризик (RR) і відношення шансів (OR) із 95% довірчими інтервалами, що дало змогу комплексно оцінити їх прогностичну значущість (табл. 4).

Наявність АСХ була асоційована з підвищеним ризиком недосагнення повної біохімічної відповіді (RR=1,73; 95% ДІ: 1,07–2,82) та зі зростанням

шансів неефективності терапії (OR=3,57; 95% ДІ: 1,11–11,11), що вказує на прогностичну значущість біліарного компонента захворювання.

Серед лабораторних показників анемія на початку лікування (гемоглобін ≤ 115 г/л) асоціювалася зі значно вищим ризиком недосагнення біохімічної відповіді (RR=2,78; 95% ДІ: 1,30–5,92) та підвищеними шансами неефективності терапії (OR=5,14; 95% ДІ: 1,55–17,06). Наявність тромбоцитопенії підвищувала ризик недосагнення відповіді майже в 10 разів (RR=9,71; 95% ДІ: 1,26–75,16) та супроводжувалася суттєвим зростанням шансів неефективності терапії (OR=12,50; 95% ДІ: 1,45–125,00). Широкі довірчі інтервали відображають обмежену точність оцінки, зумовлену малою кількістю пацієнтів із тромбоцитопенією.

Спленомегалія асоціювалася з підвищеним ризиком недосагнення біохімічної відповіді (RR=1,71; 95% ДІ: 1,17–2,50) та зі зростанням шансів неефективності терапії (OR=5,88; 95% ДІ: 1,49–25,00). Наявність супутніх ЗЗК була пов'язана з гіршою відповіддю на терапію (RR=2,63; 95% ДІ: 1,32–5,26; OR=5,26; 95% ДІ: 1,61–16,67).

Серед морфологічних характеристик біліарного враження найбільшу прогностичну цінність мала висока активність холангіту (≥ 2), яка асоціювалася з підвищеним ризиком недосагнення повної біохімічної відповіді (RR=2,65; 95% ДІ: 1,58–4,44) та значно вищими шансами неефек-

Таблиця 5

Схеми терапії в дітей з аутоімунними захворюваннями печінки залежно від біохімічної відповіді на 12-му місяці лікування, абс. (%)

Препарати	Група 1 (n=34)	Група 2 (n=21)	p
Перша лінія терапії			
Преднізолон+АЗА+УДХК	21 (61,8)	11 (52,4)	0,58*
Преднізолон+АЗА+УДХК+месалазин	3 (8,8)	6 (28,6)	0,07*
Преднізолон+УДХК+месалазин	0	1 (2,0)	0,38*
Преднізолон+УДХК	1 (2,9)	0	1,0*
Будесонід+АЗА+УДХК	4 (11,8)	2 (9,5)	1,0*
Будесонід+АЗА+УДХК+месалазин	2 (5,9)	0	0,5*
Будесонід+УДХК	1 (2,9)	2 (9,5)	0,55*
АЗА+УДХК+месалазин	1 (2,9)	0	1*
АЗА+УДХК	0	1 (4,8)	0,38*
УДХК+месалазин	1 (2,9)	1 (4,8)	1*
Друга лінія терапії			
Мікофенолат мофетил	0	6 (28,6)	0,002*
Інші препарати			
Ципрофлоксацин	1 (2,9)	6 (28,6)	0,01*
Ріфаксимін	0	3 (14,3)	0,05*
Адалімумаб	-	1 (4,8)	0,38*
Такролімус		1 (4,8)	0,38*

Примітки: * – точний критерій Фішера; АЗА – азатиоприн; УДХК – урсодезоксихолієва кислота.

тивності терапії (OR=12,50; 95% ДІ: 3,03–50,00). Дуктопенія, перидуктальний фіброз, балонна/пір'яста дистрофія гепатоцитів, біліарні розетки та біліарний інтерфейс також достовірно асоціювалися з недосагненням біохімічної відповіді та значно вищими шансами неефективності терапії.

Імуногістохімічні маркери клітинного старіння мали додаткову прогностичну цінність: експресія p16 та p21 в епітеліоцитах дуктул асоціювалася з підвищеним ризиком недосагнення біохімічної відповіді та вищими шансами неефективності терапії (для p16: RR=1,95; 95% ДІ: 1,15–3,31; OR=6,07; 95% ДІ: 1,36–27,05; для p21: RR=5,00; 95% ДІ: 1,62–15,39; OR=11,67; 95% ДІ: 2,41–56,49). Ці результати підкреслюють роль сенесцентного фенотипу холангіоцитів як важливого морфологічного та імуногістохімічного маркера несприятливого прогнозу.

Аналіз схем лікування не виявив статистично значущих відмінностей між 1 та 2 групами (табл. 5).

Найпоширенішою схемою першої лінії в обох групах було поєднання преднізолону, азатиоприну (АЗА) та урсодезоксихолієвої кислоти (УДХК), яке застосовували у 21 (61,8%) пацієнта групи 1 та у 11 (52,4%) дітей групи 2 (p=0,58). Інші комбінації препаратів першої лінії

також не показували достовірних міжгрупових відмінностей. У дітей із супутніми ЗЗК до терапії додавали месалазин: 7 (20,6%) – у групі 1, 7 (33,3%) – у групі 2; p=0,35. Частіше призначення месалазину в групі 2 пояснюється вищою частотою ЗЗК серед цих пацієнтів.

Призначення препаратів другої лінії достовірно відрізнялося між групами. Зокрема, мікофенолат мофетил застосовували лише в групі 2 – у 6 (28,6%) пацієнтів, тоді як у групі 1 цей препарат не використовували (p=0,002). Додаткові препарати також частіше застосовували в групі 2: ципрофлоксацин – у 6 (28,6%) пацієнтів групи 2 проти 1 (2,9%) у групі 1 (p=0,01), рифаксимін – у 3 (14,3%) пацієнтів групи 2 та в жодного пацієнта групи 1 (p=0,05). Адалімумаб і такролімус застосовували лише в групі 2 (по 1 випадку; p=0,38), що відображає складніший клінічний перебіг захворювання та необхідність посилення терапії у відповідь на супутні ускладнення або недостатню ефективність стандартного лікування.

Аналіз комплаєнсу та побічних ефектів терапії не виявив статистично значущих відмінностей між групами (табл. 6). Сукупно порушення комплаєнсу та/або побічні ефекти терапії реєстрували у 10 (29,4%) пацієнтів групи 1 та у 10 (47,6%) па-

Таблиця 6

Аналіз комплаєнсу та побічних ефектів терапії в дітей залежно від біохімічної відповіді, абс. (%)

Показник	Група 1 (n=34)	Група 2 (n=21)	p
Комплаєнс і ускладнення терапії:			0,25*
порушення комплаєнсу	3 (8,8)	5 (23,8)	
ускладнення внаслідок застосування АЗА	2 (5,9)	3 (14,3)	
ускладнення внаслідок застосування ГКС	5 (14,7)	2 (9,5)	

Примітки: * – точний критерій Фішера; АЗА – азатиоприн; ГКС – глюкокортикостероїди.

цієнтів групи 2 ($p=0,25$). Наявність цих чинників асоціювалася з підвищеним ризиком недосягнення біохімічної відповіді ($RR=1,62$; 95% ДІ: 0,81–3,22; $OR=2,18$; 95% ДІ: 0,70–6,76), однак ці відмінності не досягли статистичної значущості.

Серед побічних ефектів АЗА найчастіше відзначали пригнічення кісткового мозку (лейкопенія – у 4 (7,3%) дітей) та підвищення рівня трансаміназ 1 (1,8%) випадок). Ускладнення, пов'язані з ГКС, включали зниження мінеральної щільності кісткової тканини у 7 (12,7%) пацієнтів, зокрема, компресійні переломи хребта – у 4 (7,3%) випадках. У 4 (7,3%) дітей без цирозу печінки системну терапію ГКС було замінено на топічний будесонід.

У наведеному дослідженні оцінили клініко-лабораторні й морфологічні предиктори недосягнення повної біохімічної відповіді за 12 місяців лікування в дітей з АІГ та АСХ. Кінцеву точку визначили відповідно до підходів, узагальнених Міжнародною групою з АІГ, як нормалізацію АЛТ, АСТ та IgG до верхньої межі норми на 12-му місяці терапії [18]. Такий вибір є методологічно обґрунтованим, оскільки саме досягнення біохімічної ремісії розглядають як ключовий маркер контролю запалення і кращого довгострокового прогнозу при АІГ у дітей, хоча критерії «відповіді» у публікаціях не однорідні [13,14,18].

Важливим результатом стало те, що АСХ частіше діагностували в пацієнтів, які не досягли повної біохімічної відповіді за 12 місяців, і наявність АСХ була пов'язана з підвищеним ризиком неефективності терапії. Це узгоджується з сучасними уявленнями, що в дітей із біліарним фенотипом АЗП запалення і формування фіброзу локалізується як в гепатоцитах, так і в дуктулах, а досягнення повної біохімічної ремісії за стандартними схемами може бути складнішим та потребувати більш інтенсивного й індивідуалізованого спостереження [3,6,22]. У проспективному спостереженні дітей з АІГ та АСХ встановлено, що наявність ПСХ підвищує ризик прогресуван-

ня захворювання [8]. Додатково, дані довготривалого спостереження за когортою дітей з АЗП підтверджують, що біліарне ураження може прогресувати протягом років і визначати подальший перебіг хвороби [26].

Отримані асоціації неефективності терапії з наявними супутніми ЗЗК є клінічно закономірними. У наведеній нами когорті ЗЗК частіше виявляли в групі без повної біохімічної відповіді та були пов'язані з вищим ризиком неефективності лікування. Відомо, що АСХ і ПСХ у дитячому тісно пов'язані із ЗЗК, а наявність запалення в кишечнику може підтримувати системну імунну активацію та впливати на перебіг і прогресування захворювання печінки [14,22]. З практичної точки зору це вказує на необхідність активного скринінгу ЗЗК у дітей із підозрою на біліарний фенотип і врахування цього чинника під час визначення інтенсивності моніторингу і своєчасності корегування терапії.

Серед клініко-лабораторних ознак найбільш інформативними предикторами недосягнення відповіді були тромбоцитопенія та спленомегалія. Обидві ознаки є непрямими маркерами прогресуючого захворювання печінки з формуванням портальної гіпертензії/гіперспленізму і можуть відображати більш виражену структурну перебудову печінки або тривалість захворювання до моменту встановлення діагнозу. Важливо, що відсутність статистично значущого зв'язку стадії фіброзу за Metavir із біохімічною відповіддю не суперечить цьому висновку. При АСХ/ПСХ портальна гіпертензія може виникати і без сформованого цирозу, що пов'язують із переважно портально-перипортальними та перидуктальними фіброзними змінами і ремоделюванням внутрішньопечінкового судинного русла (пресинусоїдальний компонент) та формуванням вузлової регенераторної гіперплазії [10,17]. Водночас широкі довірчі інтервали для тромбоцитопенії вказують на обмеження точності через невеликі підгрупи, що є типовим для орфанних

захворювань і потребує підтвердження в більших/мультицентрових вибірках.

Морфологічні дослідження підтверджують, що ознаки біліарного ушкодження мають найбільшу прогностичну цінність щодо відповіді на терапію впродовж першого року лікування. Активність холангіту ≥ 2 , дуктопенія, біліарний інтерфейс і біліарні розетки достовірно частіше траплялися серед пацієнтів без повної біохімічної відповіді і були пов'язані з підвищеним ризиком неефективності лікування. Водночас такі морфологічні ознаки, як дуктулярна реакція, біліарна метаплазія та концентричний перидуктальний фіброз, не мали статистично значущої асоціації з досягненням біохімічної відповіді. Це може відображати як обмежений обсяг вибірки, так і нижчу специфічність зазначених маркерів для прогнозування ефективності терапії протягом 12-місячного періоду спостереження.

Принципово новим у роботі було оцінювання маркерів клітинної сенесценції (p16, p21) та її вплив на ефективність терапії. Виявлена асоціація експресії p16/p21 із досягненням повної біохімічної відповіді є очікуваною, оскільки сенесцентні холангіоцити потенційно підтримують хронічне запалення та ремоделювання жовчних протоків незалежно від впливу імуносупресивної терапії. Хоча дані щодо прогностичної ролі клітинної сенесценції при АСХ обмежені, результати досліджень інших станів, що супроводжуються біліарним ушкодженням, свідчать про асоціацію сенесцентних змін епітелію жовчних протоків із персистенцією ушкодження та недостатньою регенераторною відповіддю [21]. Це обґрунтовує доцільність подальшої валідації маркерів p16/p21 як потенційних індикаторів ризику неефективності терапії при біліарному фенотипі АЗП.

Аналіз схем лікування засвідчив, що початкове лікування в обох групах було зіставним. Відмінності в застосуванні препаратів другої лінії, зок-

рема, мікофенолату мофетилу та антибіотиків, формувалися вже в процесі спостереження і відображали корегування терапії у відповідь на не-досягнення повної біохімічної відповіді або обмеження стандартних режимів. Отже, зміни лікування були наслідком недостатньої ефективності, а не її причиною.

Серед обмежень дослідження слід відзначити ретроспективний дизайн і відносно невелику вибірку. Додатково, для частини предикторів спостерігалися широкі довірчі інтервали, що зумовлене малою частотою подій і потребує підтвердження в більших когортах. Важливою перевагою роботи є комплексний підхід, який поєднує клінічні, лабораторні та детальні гістологічні характеристики з аналізом відповіді на терапію у визначений часовий інтервал (12 місяців), що дає змогу ідентифікувати ранні предиктори неефективності лікування в дітей з АЗП.

Висновки

У дітей з АЗП (АІГ та АСХ) відсутність повної біохімічної відповіді на 12-му місяці лікування асоціюється з низкою клінічних і морфологічних предикторів. Значущими клінічними предикторами неефективності терапії є АСХ, анемія, тромбоцитопенія, спленомегалія та супутні ЗЗК.

Морфологічними маркерами високого ризику неефективності виступають ознаки біліарного ураження (активність холангіту ≥ 2 , дуктопенія, біліарні розетки, біліарний інтерфейс) та експресія білків p16 і p21 в епітеліоцитах дуктул, що свідчить про активацію процесів клітинної сенесценції.

Раннє виявлення цих чинників має практичне значення для прогнозування перебігу захворювання і своєчасної оптимізації моніторингу та лікування в дітей з АЗП.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Anderson CM, Welle CL, Ludwig DR, Anderson MA, Khot R, Itani M et al. (2025). Autoimmune Disorders of the Liver and Biliary Tract. *Radio Graphics*. 45: e240126. doi: 10.1148/rg.240126.
2. Bateman AC, Hübscher SG. (2010). Cytokeratin expression as an aid to diagnosis in medical liver biopsies. *Histopathology*. 56: 415–425. doi: 10.1111/j.1365–2559.2009.03391.x.
3. Beretta-Piccoli BT, Vergani D, Mieli-Vergani G. (2018). Autoimmune sclerosing cholangitis: Evidence and open questions. *J Autoimmun*. 95: 15–25. doi: 10.1016/j.jaut.2018.10.008.
4. Bossen L, Gerussi A, Lygoura V, Mellis GF, Carbone M, Invernizzi P. (2018). Support of precision medicine through risk-stratification in autoimmune liver diseases – histology, scoring systems, and non-invasive markers. *Autoimmun Rev*. 17: 854–865. doi: 10.1016/j.autrev.2018.02.013.
5. Burt AD, Ferrell LD, Hübscher SG. (2023). *MacSween's Pathology of the Liver*. Elsevier eBooks+. 8th Edition. Elsevier – OHCE.
6. Giorgio AD, D'Adda A, Marseglia A, Sonzogni A, Licini L et al. (2019). Biliary features in liver histology of children with autoim-

- mune liver disease. *Hepatology*. 13: 510–518. doi: 10.1007/s12072-019-09948-1.
7. Giorgio AD, Vergani D, Mieli-Vergani G. (2022). Cutting edge issues in juvenile sclerosing cholangitis. *Dig Liver Dis*. 54: 417–427. doi: 10.1016/j.dld.2021.06.028.
 8. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT et al. (2001). Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: A 16-year prospective study. *Hepatology*. 33: 544–553. doi: 10.1053/jhep.2001.22131.
 9. Harada K, Hsu M, Ikeda H, Zeniya M, Nakanuma Y. (2013). Application and Validation of a New Histologic Staging and Grading System for Primary Biliary Cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 47: 174–181. doi: 10.1097/mcg.0b013e31827234e4.
 10. Kounis I, Sebahg M, Evain M, Cailliez V, Roche B, De Martin E et al. (2023). Nodular regenerative hyperplasia is not a rare condition after liver transplantation: incidence, predictive factors, and impact on survival. *Transplantation*. 107(2): 410–419. doi: 10.1097/TP.0000000000004303.
 11. Lohse AW, Sebode M, Bhathal PS, Clouston AD, Dienes HP, Jain D et al. (2022). Consensus recommendations for histological criteria of autoimmune hepatitis from the International AIH Pathology Group. *Liver Int*. 42: 1058–1069. doi: 10.1111/liv.15217.
 12. Ludz C, Stirnimann G, Semela D, Mertens J, Kremer AE, Sinnreich MF et al. (2023). Epidemiology, clinical features and management of autoimmune hepatitis in Switzerland: a retrospective and prospective cohort study. *Swiss Méd Wkly*. 153: 40102. doi: 10.57187/smw.2023.40102.
 13. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ et al. (2020). 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*. 72: 671–722. doi: 10.1002/hep.31065.
 14. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A et al. (2018). Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 66: 345–360. doi: 10.1097/mpg.0000000000001801.
 15. Nagore N, Howe S, Boxer L, Scheuer PJ. (1989). Liver cell rosettes: structural differences in cholestasis and hepatitis. *Liver*. 9: 43–51. doi: 10.1111/j.1600-0676.1989.tb00377.x.
 16. Nastasio S, Mosca A, Alterio T, Sciveres M, Maggiore G. (2023). Juvenile Autoimmune Hepatitis: Recent Advances in Diagnosis, Management and Long-Term Outcome. *Diagnostics*. 13: 2753. doi: 10.3390/diagnostics13172753.
 17. Ozturk NB, Fiel MI, Schiano TD. (2022, Jul 19). Identification and clinical significance of nodular regenerative hyperplasia in primary sclerosing cholangitis. *JGH Open*. 6(9): 607–611. doi: 10.1002/jgh3.12795. PMID: 36091322.
 18. Pape S, Snijders RJALM, Gevers TJG, Chazouilleres O, Dalekos GN, Hirschfield GM et al. (2022). Systematic review of response criteria and endpoints in autoimmune hepatitis by the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol*. 76: 841–849. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.041.
 19. Portmann B, Zen Y. (2012). Inflammatory disease of the bile ducts – cholangiopathies: liver biopsy challenge and clinicopathological correlation. *Histopathology*. 60: 236–248. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.03853.x.
 20. Ramonet M, Ramirez-Rodriguez N, Chávez FÁ, Arregui MC, Boldrini G, Osorio VB et al. (2022). Autoimmune hepatitis in pediatrics, a review by the Working Group of the Latin American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Arch Argent Pediatr*. 120: 281–287. doi: 10.5546/aap.2022.eng.281.
 21. Rastogi A, Nigam N, Gayatri R, Bihari C, Pamecha V. (2022). Biliary Epithelial Senescence in Cellular Rejection Following Live Donor Liver Transplantation. *J Clin Exp Hepatol*. 12: 1420–1427. doi: 10.1016/j.jceh.2022.08.004.
 22. Ricciuto A, Kamath BM, Hirschfield GM, Trivedi PJ. (2023). Primary sclerosing cholangitis and overlap features of autoimmune hepatitis: A coming of age or an age-ist problem? *J Hepatol*. 79: 567–575. doi: 10.1016/j.jhep.2023.02.030.
 23. Riffenburgh RH. (2020). *Statistics in Medicine*. 4th ed. Amsterdam: Academic Press, Elsevier: 738.
 24. Stevens JP, Gupta NA. (2022). Recent Insights into Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Liver Dis*. 26: 489–519. doi: 10.1016/j.cld.2022.03.009.
 25. Volk ML, Reau N. (2021). Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: A Patient-Friendly Summary of the 2019 AASLD Guidelines. *Clin Liver Dis*. 17: 85–89. doi: 10.1002/cld.1080.
 26. Warner S, Rajanayagam J, Russell E, Lloyd C, Ferguson J et al. (2024). Biliary disease progression in childhood onset autoimmune liver disease: A 30-year follow-up into adulthood. *JHEP Rep*. 6: 100901. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100901.

Відомості про авторів:

Дибя Марина Борисівна – к.мед.н., зав. відділення гепатології та гастроентерології з референтним центром орфанних (рідкісних) захворювань печінки у дітей ДУ «ВЦМД НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-9463-7867>.

Березенко Валентина Сергіївна – д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця; керівник відділення дитячої гепатології та коморбідної патології в дітей ДУ «ВЦМД НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-3777-5251>.

Задорожна Вікторія Іванівна – чл.-кор. НАМН України, д.мед.н., проф., директор ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. М. Амосова, 5; тел: +38 (044) 275-37-11. <https://orcid.org/0000-0002-0917-2007>.

Стаття надійшла до редакції 08.09.2025 р., прийнята до друку 09.11.2025 р.