

Информативность лабораторных маркеров в оценке стадии фиброза печени у детей с аутоиммунным гепатитом первого типа

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-53-55>

О. В. Курбатова¹, Г. Б. Мовсисян¹, С. В. Петричук¹, Д. В. Парахина¹, Д. С. Демьянов¹, Д. Г. Купцова¹, Т. В. Радыгина¹, Е. Л. Семикина^{1,2}, А. С. Потапов^{1,2}, Е. В. Фрейдлин¹

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, 119991, г. Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр. 1, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Россия

Ключевые слова: дети, аутоиммунный гепатит I типа, фиброз печени, Treg, Th17, аутоиммунитет, проточная цитометрия.

Для цитирования: Курбатова ОВ, Мовсисян ГБ, Петричук СВ, Парахина ДВ, Демьянов ДС, Купцова ДГ, Радыгина ТВ, Семикина ЕЛ, Потапов АС, Фрейдлин ЕВ. Информативность лабораторных маркеров в оценке стадии фиброза печени у детей с аутоиммунным гепатитом первого типа. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; 1: 53–55. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-53-55>

Informative value of laboratory markers in assessing the stage of liver fibrosis in children with type 1 autoimmune hepatitis

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-53-55>

O. V. Kurbatova¹, G. B. Movsisyan¹, S. V. Petrichuk¹, D. V. Parakhina¹, D. S. Demyanov¹, D. G. Kuptsova¹, T. V. Radygina¹, E. L. Semikina^{1,2}, A. S. Potapov^{1,2}, E. V. Freidlin¹

¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Lomonosovsky prospect, 2, building 1, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, st. Trubetskaya, d. 8, building 2, Russia

Keywords: children, type I autoimmune hepatitis, liver fibrosis, Treg, Th17, autoimmunity, flow cytometry.

For citation: Kurbatova OV, Movsisyan GB, Petrichuk SV, Parakhina DV, Demyanov DS, Kuptsova DG, Radygina TV, Semikina EL, Potapov AS, Freidlin EV. Informative value of laboratory markers in assessing the stage of liver fibrosis in children with type 1 autoimmune hepatitis. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2023; 1: 53–55. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-53-55>

Введение

Аутоиммунный гепатит (АИГ) представляет собой хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся гипергаммаглобулинемией, наличием сывороточных аутоантител и гистологическими признаками гепатита [1]. Иммунопатогенез АИГ обусловлен нарушением взаимодействия субпопуляций CD4⁺ Т-клеток и регуляторных Т-клеток (Treg), наряду с повышением цитотоксичности CD8⁺ клеток и продукцией аутоантител В-клетками [2]. В-лимфоциты представляют собой многофункциональные клетки, которые направляют иммунный ответ, продуцируя про- или противовоспалительные цитокины. В-лимфоциты представляют процессированный антиген для активации и костимуляции Т-клеток и превращаются в плазматические клетки, секретирующие антитела, которые важны для контроля инфекции в печени. Однако эти антитела могут усугубить

повреждение тканей печени и привести к фиброзу (ФП) [3]. Дисбаланс между эффекторными и регуляторными клетками способствует сохранению и прогрессированию повреждения печени при АИГ [1]. Показано, что более низкие уровни IgG в сыворотке, меньшая стадия ФП при постановке диагноза и быстрый ответ на иммуносупрессивную терапию являются надежными предикторами биохимической и гистологической ремиссии [4].

Считается, что уровни триглицеридов (ТГ) в сыворотке тесно связаны с тяжестью заболевания и общей выживаемостью пациентов с циррозом АИГ и могут использоваться в качестве нового показателя прогрессирующего заболевания печени и долгосрочного прогноза [5]. Концентрация аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) во время лечения коррелирует с долгосрочной выживаемостью пациентов с АИГ I типа [6]. Описано применение отношения щелочной фосфатазы (ЩФ) к тром-

боцитами в качестве неинвазивного показателя для прогнозирования стадии ФП у пациентов с хроническим гепатитом В [7]. Обсуждается применения новых биомаркеров, которые могут быть клинически значимыми в отношении дифференцировки различных стадий ФП, активности процесса и эффективности лечения заболевания [8]. В частности, к таким маркерам относятся: аденозиндезаминаза, цитокератин-18, трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), BAFF, антитела к асиалогликопротеиновому рецептору, отношение FOXP3/ROR γ t, ДНКазы-1, ферритин, рецептор витамина D [8]. Исследование информативности определения предложенных маркеров у детей ранее не проводилось, и поиск малоинвазивных маркеров стадии фиброза печени у пациентов с АИГ продолжается.

Цель работы: проанализировать информативность иммунологических и биохимических показателей в зависимости от стадии ФП у детей с АИГ I типа.

Материалы и методы. Обследовано 85 детей с АИГ I типа в возрасте $Me\ 13,9$ [11,8; 15,9]. Оценку стадии ФП проводили методом транзиентной эластографии печени на аппарате FibroScan F502 (EchoSense, Франция). Для диагностики степени ФП использовали шкалу METAVIR: стадия F1 — плотность в интервале 5,9–7,2 кПа; стадия F2 — 7,3–9,5 кПа; стадия F3 — 9,6–12,5 кПа, стадия F4 (цирроз печени) — плотность 12,6 кПа и более [9]. В зависимости от стадии фиброза дети были разделены на группы: группа 1 — отсутствие ФП (F0, $n = 14$); группа 2 — минимальные фибротические изменения печени (F1, $n = 12$); группа 3 — ФП (F2, $n = 12$); группа 4 — выраженный ФП (F3, $n = 14$) и группа 5 — цирроз печени (F4, $n = 33$). Детям проведено стандартное обследование, включавшее общий анализ крови (гематологический автоматический Sysmex XN 550, Япония), биохимический анализ крови (AU680, США), исследование гемостаза (автоматический анализатор START Max, Франция). Исследование иммунного статуса лимфоцитов периферической крови выполнено на проточном цитофлуориметре CYTOMICS FC500 (BeckmanCoulter, США). Оценивали следующие популяции лимфоцитов: Т-хелперы ($CD3^+CD4^+CD45^+$), цитотоксические Т-лимфоциты ($CD3^+CD8^+CD45^+$), Th17-лимфоциты (Th17, $CD3^+CD4^+CD161^+CD45^+$), Treg ($CD3^+CD4^+CD127^{low}CD45^+$), активированные

Т-хелперы (Thact, $CD3^+CD4^+CD127^{high}CD45^+$), В-лимфоциты ($CD19^+CD3^-CD45^+$), НК-клетки ($CD3^-CD16^+CD56^+CD45^+$). Показатели иммунного статуса были пересчитаны в процентах отклонения от возрастной нормы. Статистические расчеты проводили с использованием программы Statistica 10.0 (США).

Результаты

У детей с АИГ проверка информативности известных маркеров фиброзирования печени выявила умеренные прямые корреляционные зависимости концентрации: АЛТ ($r = 0,25$, $p = 0,02$), АСТ ($r = 0,25$, $p = 0,025$), билирубина ($r = 0,35$, $p = 0,002$), прямого билирубина ($r = 0,39$, $p = 0,000$); IgG ($r = 0,37$, $p = 0,001$), увеличение протромбинового времени ($r = 0,28$, $p = 0,012$), активированного частичного тромбопластинового времени ($r = 0,3$, $p = 0,006$); увеличение соотношения ЩФ/тромбоциты ($r = 0,25$, $p = 0,03$) с увеличением стадии фиброза печени. Также увеличение стадии ФП сопровождалось снижением количества тромбоцитов ($r = -0,57$, $p = 0,000$), соотношения тромбоциты/лимфоциты ($r = -0,35$, $p = 0,001$), снижением протромбинового индекса ($r = -0,29$, $p = 0,009$). Анализ зависимости стадии ФП и количества нейтрофилов, лимфоцитов, трансферрина, ферритина, триглицеридов достоверных зависимостей не выявил.

Исследование показателей клеточного иммунитета, пересчитанных в процентах отклонения от возрастных нормативных значений, выявило ряд особенностей, характерных для детей с АИГ. У 75% детей отмечался повышенный уровень Т-клеток, у 80% пациентов — повышенный уровень Т-хелперов, при этом цитотоксические Т-лимфоциты находились в пределах референсных значений в 42% случаев или были повышены в 31%. Достоверных изменений содержания основных популяций в зависимости от стадии ФП выявлено не было.

Содержание В-клеток было снижено у 50% детей, в 35% случаев соответствовало референсным значениям и только у 15% было выше нормы. Динамика показателей В-клеток в зависимости от стадии фиброза была нелинейной: отмечалась тенденция к снижению их количества на стадиях F1 — F3, с последующим увеличением на стадии F4.

Снижение относительного количества НК-клеток было отмечено у 80% обследованных детей с АИГ, у 18% соответствовало нормативным значениям. Стоит отметить, что на стадиях F0 —

F2 ФП содержание НК-клеток соответствовало норме, а на стадиях F3 и F4 (цирроз) количество НК-клеток было ниже нормы на 40–60 %.

Выявлено повышение Thact у 75 % пациентов, причем степень повышения увеличивалась с развитием фиброза печени и составляла 150 % при F0 и 200 % при F4.

Уровень Th17 достоверно увеличивался с увеличением стадии ФП ($r = 0,29$, $p = 0,007$). При этом у 45 % детей соответствовал возрастным референсным значениям, а повышение данного показателя выявлено только у 17 % пациентов, большинство из которых были с циррозом печени.

Анализ относительного количества Treg показал, что у 40 % пациентов с АИГ их содержание

соответствовало норме, а у 42 % пациентов было выше нормы и достигало двукратного увеличения к стадии F4.

Соотношение Th17/Treg достоверно увеличивалось от стадии F0 к стадии F4 ($r = 0,25$, $p = 0,017$), причем увеличение данного соотношения обусловлено в большей степени увеличением содержания Th17 в периферической крови, а не снижением Treg.

Таким образом, наши данные показывают, что возможно применение иммунологических показателей в качестве дополнительных маркеров стадии фиброза печени, наряду с такими известными показателями, как АЛТ, АСТ, билирубин, количество тромбоцитов, и показателями коагулограммы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vuerich M, Wang N, Kalbasi A, Graham JJ, Longhi MS. Dysfunctional Immune Regulation in Autoimmune Hepatitis: From Pathogenesis to Novel Therapies. *Front Immunol.* 2021 Sep 28; 12: 746436. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.746436>.
2. Sirbe C, Simu G, Szabo I, Grama A, Pop TL. Pathogenesis of Autoimmune Hepatitis-Cellular and Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 17; 22 (24): 13578. <https://doi.org/10.3390/ijms222413578>.
3. Patel AM, Liu YS, Davies SP, Brown RM, Kelly DA, Scheel-Toellner D, Reynolds GM, Stamataki Z. The Role of B Cells in Adult and Paediatric Liver Injury. *Front Immunol.* 2021 Sep 23; 12: 729143. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.729143>.
4. Li Y, Yan L, Wang R, Wang Q, You Z, Li B, Zhang J, Huang B, Chen Y, Li Y, Lian M, Tang R, Qiu D, Gershwin ME, Xiao X, Miao Q, Ma X. Serum Immunoglobulin G Levels Predict Biochemical and Histological Remission of Autoimmune Hepatitis Type 1: A Single-Center Experience and Literature Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022 Apr; 62 (2): 292–300. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08833-w>.
5. Wang P, Wang Y, Liu H, Han X, Yi Y, Wang X, Li X. Role of triglycerides as a predictor of autoimmune hepatitis with cirrhosis. *Lipids Health Dis.* 2022 Oct 25; 21 (1): 108. <https://doi.org/10.1186/s12944-022-01716-9>.
6. Biewenga M, Verhelst X, Baven-Pronk M, Putter H, van den Berg A, Colle I, Schouten J, Sermon F, Van Steenkiste C, van Vlietberghe H, van der Meer A, van Hoek B; Dutch Autoimmune Hepatitis Study Group. Aminotransferases During Treatment Predict Long-Term Survival in Patients With Autoimmune Hepatitis Type 1: A Landmark Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022 Aug; 20 (8): 1776–1783.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.05.024>.
7. Pan Y, Yang K, Sun B, Chen J, Tian P. Application of alkaline phosphatase to platelet ratio as a novel noninvasive index predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Exp Ther Med.* 2022 Aug 9; 24 (4): 619. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11556>.
8. Harrington C, Krishnan S, Mack CL, Cravedi P, Assis DN, Levitsky J. Noninvasive biomarkers for the diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2022 Dec; 76 (6): 1862–1879. <https://doi.org/10.1002/hep.32591>.
9. Кулебина ЕА, Сурков АН, Куликов КА, Потапов АС, Бессонов ЕЕ. Валидация показателей транзистентной эластографии для оценки стадии фиброза печени у детей. *Лечащий Врач.* 2020; 8: 57–60. [Kulebina EA, Surkov AN, Kulikov KA, Potapov AS, Bessonov EE. Validaciya pokazatelej tranzientnoj elastografii dlya ocenki stadii fibroza pecheni u detej. *Lechashchij Vrach.* 2020; 8: 57–60. (In Russ.)] <https://doi.org/10.26295/OS.2020.26.84.00>.