

УДК 616.366-018:616.36-002-097-053.2

М.Б. Диба¹, В.С. Березенко^{1,2}, Т.Д. Задорожна¹

Клінічні та гістологічні предиктори біліарного ураження при аутоімунних захворюваннях печінки в дітей: розроблення педіатричних біліарних індексів

¹ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Paediatric Surgery (Ukraine). 2025. 3(88): 47-56. doi: 10.15574/PS.2025.3(88).4756

For citation: Dyba MB, Berezenko VS, Zadorozhna TD. (2025). Clinical and histological predictors of biliary injury in children with autoimmune liver diseases: development of pediatric biliary indices. Paediatric Surgery (Ukraine). 3(88): 47-56. doi: 10.15574/PS.2025.3(88).4756.

Диференціація гепатоцелюлярного і біліарного фенотипів аутоімунних захворювань печінки (АЗП) у дітей залишається складною через відсутність валідованих педіатричних шкал біліарного ураження, що ускладнює діагностування імунних холангіопатій.

Мета – розробити педіатричні гістологічні і неінвазивні біохімічні індекси для прогнозування біліарного фенотипу АЗП у дітей.

Матеріали і методи. До дослідження залучено дітей з аутоімунним гепатитом (АІГ), аутоімунним склерозуючим холангітом (АСХ) і первинним склерозуючим холангітом (ПСХ). Гістологічне оцінювання біоптатів печінки проведено із застосуванням шкали Ishak і класифікації Nakanuma. Для розроблення педіатричного гістологічного біліарного індексу залучено 69 дітей з АЗП (АІГ – n=25; АСХ+ПСХ – n=44), а педіатричного неінвазивного педіатричного біліарного індексу – 128 дітей (АІГ – n=52; АСХ+ПСХ – n=76). Моделі прогнозування побудовано з використанням багатфакторного логістичного регресійного аналізу.

Результати. Розроблено дві багатфакторні логістичні моделі: неінвазивну біохімічну і гістологічну. Педіатричний неінвазивний біліарний індекс включав статі, аланінамінотрансферазу (АЛТ), співвідношення γ-глутамілтрансферази до аспартатамінотрансферази (ГГТ/АСТ), рівень загального холестерину і демонстрував добру дискримінаційну здатність (AUC=0,84; 95% ДІ: 0,77–0,90). Педіатричний гістологічний біліарний індекс включав статі, співвідношення ГГТ/АСТ, дуктопенію, дуктулярний фіброз та активність холангіту і характеризувався відмінною дискримінаційною здатністю (AUC=0,95; 95% ДІ: 0,88–0,99).

Висновки. Запропоновані педіатричні біліарні індекси підвищують точність діагностування імунних холангіопатій у дітей, сприяють ранньому виявленню ураження дрібних жовчних протоків і більш обґрунтованій стратифікації пацієнтів за біліарним фенотипом АЗП.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації та схвалено локальним етичним комітетом. Отримано інформовану згоду пацієнтів або їхніх законних представників.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: аутоімунні захворювання печінки, діти, біліарний фенотип, аутоімунний гепатит, аутоімунний склерозуючий холангіт, первинний склерозуючий холангіт.

Clinical and histological predictors of biliary injury in children with autoimmune liver diseases: development of pediatric biliary indices

M.B. Dyba¹, V.S. Berezenko^{1,2}, T.D. Zadorozhna¹

¹SI «Ukrainian Center for Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine», Kyiv

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Differentiation between hepatocellular and biliary phenotypes of autoimmune liver diseases (AILD) in children remains challenging due to the lack of validated pediatric scoring systems for biliary injury, which complicates the diagnosis of immune-mediated cholangiopathies.

Original articles. Abdominal surgery

Aim – to develop pediatric histological and non-invasive biochemical indices to predict the biliary phenotype of AILD in children.

Materials and methods. Children with autoimmune hepatitis (AIH), autoimmune sclerosing cholangitis (ASC), and primary sclerosing cholangitis (PSC) were included. Liver biopsy specimens were evaluated using the Ishak scoring system and the Nakanuma classification. For development of the histological biliary index, 69 children with AILD were analyzed (AIH – n=25; ASC+PSC – n=44). For development of the pediatric non-invasive biliary index, 128 children were included (AIH – n=52; ASC+PSC – n=76). Prediction models were constructed using multivariable logistic regression analysis.

Results. Two multivariable logistic regression models were developed: a non-invasive biochemical model and a histology-based model. The non-invasive pediatric biliary index included sex, alanine aminotransferase (ALT), the gamma-glutamyltransferase to aspartate aminotransferase ratio (GGT/AST), and total cholesterol, and demonstrated good discriminatory performance (AUC=0.84; 95% confidence interval [CI]: 0.77–0.90). The histological biliary index included sex, the GGT/AST ratio, ductopenia, ductular fibrosis, and cholangitis activity, and showed excellent discriminatory performance (AUC=0.95; 95% CI: 0.88–0.99).

Conclusions. The proposed pediatric biliary indices improve diagnostic accuracy for immune-mediated cholangiopathies in children, enable early identification of small bile duct injury, and support more robust stratification of patients according to the biliary phenotype of AILD. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the local ethics committee. Written informed consent was obtained from patients or their legal guardians. The authors declare no conflict of interest.

Keywords: autoimmune liver diseases; children; biliary phenotype; autoimmune hepatitis; autoimmune sclerosing cholangitis; primary sclerosing cholangitis.

Вступ

Ураження малих жовчних протоків при аутоімунних захворюваннях печінки (АЗП) у дітей залишається однією з найменш вивчених проблем гепатології. У частини пацієнтів з аутоімунним гепатитом (АІГ) у біоптатах печінки виявляють біліарні зміни, що ускладнює диференційне діагностування між АІГ та імунними холангіопатіями, зокрема, аутоімунним склерозуючим холангітом (АСХ) і первинним склерозуючим холангітом (ПСХ) [1,15,18,]. G. Mieli-Vergani та співавт. запропонували термін «аутоімунний склерозуючий холангіт» для варіанта перебігу АІГ, який поєднує ознаки як АІГ, так і АСХ і трапляється майже в 50% дітей [10,18]. Особливість перебігу ПСХ у дітей полягає в тому, що захворювання може починатися як гострий запальний процес із клініко-морфологічними ознаками, подібними до АІГ, а з часом трансформуватися в типову форму ПСХ. Імовірно, АСХ є запальною формою ПСХ і розглядається як один із його фенотипів [20,22]. У таких випадках зміни на холангіограмах можуть бути відсутніми або залишатися мінімальними, тоді як ураження малих внутрішньопечінкових жовчних протоків (ПСХ малих протоків) виявляються лише під час гістологічного дослідження біоптатів печінки [16,24]. Класичні морфологічні критерії ПСХ (концентричний перидуктальний фіброз «onion-skin» або фіброоблітеративні зміни) є достатньо рідкісною знахідкою – менш ніж у 10–15% біопсій [9,11,12], що зумовлено вогнищевим характером ураження, але відсутність характерного перидуктального фіброзу типу «onion-skin» не заперечує діагнозу ПСХ. У таких випадках важливими додатковими морфологічними ознаками може бути дуктопенія, дуктулярна реакція і прояви холестазу. Однак на сьогодні чіткі критерії

їхньої інтерпретації та діагностичної значущості при ПСХ у дітей залишаються невизначеними [3,9,12].

У педіатричній практиці гістологічне дослідження часто є єдиним доступним методом оцінювання ураження малих протоків, але його інформативність обмежена як відсутністю стандартизованих критеріїв ПСХ малих протоків у дітей, так і варіативністю біліарних проявів при АІГ [12,25,28]. Це створює ризик як гіпердіагностування АСХ, так і недооцінювання біліарного компонента АІГ. З огляду на це зростає потреба в розробленні стандартизованих підходів до оцінювання біліарних змін, що має значення не лише для морфологічного діагностування, але й для прогнозування перебігу захворювання і визначення терапевтичної тактики. Серед інструментів оцінювання біліарного ураження слід виокремити шкалу Nakanuma, створену для визначення стадії захворювання та прогнозування в пацієнтів із первинним біліарним холангітом і ПСХ [5,6,13,19]. Вона передбачає об'єктивну градацію активності холангіту, вираженості дуктопенії, дуктулярної реакції та біліарної метаплазії, що забезпечує уніфікований підхід до характеристики біліарних змін. Однак ця система розроблена для дорослих і наразі не є валідованою в дітей. У літературі немає даних щодо порівняльного аналізу біліарних уражень у дітей з АІГ, АСХ і ПСХ. Тому таке дослідження є важливим кроком для удосконалення діагностичних підходів, оскільки воно дає змогу точніше диференціювати ці стани і підвищити достовірність морфологічного оцінювання біліарних уражень.

Слід зазначити, що не менш важливим завданням є створення неінвазивних критеріїв діагностування біліарного ураження в дітей з АЗП. Традиційними лабораторними маркерами холестазу вважаються

рівні лужної фосфатази (ЛФ) (для підлітків віком від 16 років і дорослих), γ -глутамілтрансферази (ГГТ), співвідношення ГГТ до аспартатамінотрансферази (АСТ), співвідношення ЛФ до АСТ, а також рівні білірубину і холестерину [10,21]. Однак у дітей з АІГ ці показники також часто підвищені, що суттєво ускладнює їхню інтерпретацію. Враховуючи це, перспективним напрямом є розроблення індексу біліарного ураження, який поєднував би клінічні, лабораторні й морфологічні маркери і міг би стати практичним інструментом для поліпшення діагностування АЗП у дітей.

Мета дослідження – розробити педіатричні гістологічні і неінвазивні біохімічні індекси для прогнозування біліарного фенотипу АЗП у дітей.

Матеріали і методи дослідження

Ретроспективно і проспективно проаналізовано історії хвороби дітей із діагнозами РСХ, АІГ, Overlap-синдром (АІГ+РСХ), яких обстежено і проліковано у відділенні дитячої гепатології за 2016–2025 рр. (у 2024 р. установу перейменовано на ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України»). До дослідження залучено пацієнтів віком до 18 років на момент встановлення діагнозу. Діагностування АІГ і АСХ базувалося на сучасних рекомендаціях і передбачало аналіз клінічних даних, біохімічних та імунологічних показників, результати інструментальних досліджень, а також гістологічне дослідження біоптатів печінки [10,18]. Вірусні гепатити (А, В, С, D), метаболічні хвороби печінки, хворобу Вільсона, целіакію та дефіцит α -1-антитрипсину заперечено на основі стандартних клінічних, лабораторних і гістологічних критеріїв. Збір крові для лабораторних аналізів проведено протягом одного тижня до біопсії печінки. Магнітно-резонансну холангіопанкреатографію для візуалізації змін у жовчних протоках проведено всім дітям з АСХ і РСХ. Взято біопсійний матеріал, отриманий як з архіву лабораторії патоморфології, так і проспективно. Біопсію печінки виконано всім дітям натще за допомогою біопсійної голки 16G під загальною анестезією та ультразвуковим контролем. Клінічними показаннями для біопсії були підозра на АЗП. Для дослідження взято зразки ≥ 15 мм, що містили щонайменше 10 повних порталних трактів. Біоптати печінки оброблено за стандартною методикою, що передбачала виготовлення парафінових блоків і забарвлення зрізів гематоксилін-еозином, пікрофуксином за Ван-Гізоном і трихромом Массона.

Для розрахунку педіатричного неінвазивного біліарного індексу (ПНБІ) відібрано лабораторні показники, які мали суттєві відмінності між групами пацієнтів з АІГ, АСХ і РСХ за результатами наших попередніх досліджень [7,8]. Для аналізу взято такі показники: аланінамінотрансферазу (АЛТ), загальний білірубін, холестерин, а також співвідношення ГГТ до АСТ. Показники АЛТ, АСТ, ГГТ визначено в Од/л, загальний білірубін – у мкмоль/л, холестерин – у ммоль/л. Проаналізовано лабораторні дані пацієнтів до початку імуносупресивної терапії або до застосування урсодезоксихолевої кислоти. Сформовано дві групи: до 1-ї групи увійшли пацієнти з АІГ (n=52), до 2-ї групи – діти з АСХ і РСХ (n=76).

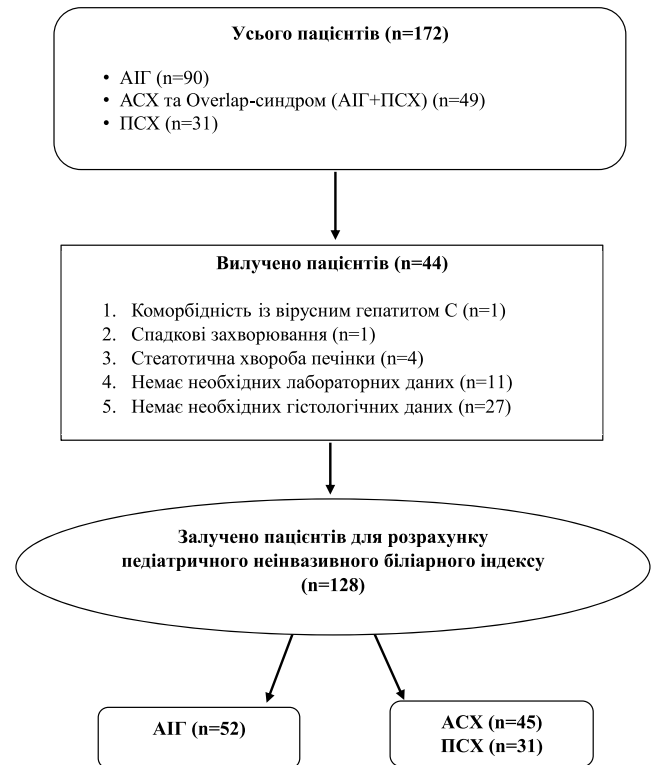


Рис. 1. Алгоритм залучення пацієнтів для розрахунку педіатричного неінвазивного біліарного індексу

ентів з АІГ, АСХ і РСХ за результатами наших попередніх досліджень [7,8]. Для аналізу взято такі показники: аланінамінотрансферазу (АЛТ), загальний білірубін, холестерин, а також співвідношення ГГТ до АСТ. Показники АЛТ, АСТ, ГГТ визначено в Од/л, загальний білірубін – у мкмоль/л, холестерин – у ммоль/л. Проаналізовано лабораторні дані пацієнтів до початку імуносупресивної терапії або до застосування урсодезоксихолевої кислоти. Сформовано дві групи: до 1-ї групи увійшли пацієнти з АІГ (n=52), до 2-ї групи – діти з АСХ і РСХ (n=76).

Алгоритм залучення пацієнтів до дослідження наведено на рисунку 1.

Для розрахунку педіатричного гістологічного біліарного індексу (ПГБІ) взято проспективний і ретроспективний біопсійний матеріал (2021–2025 рр.), який оцінено двома патоморфологами за принципом «сліпого перегляду». Для аналізу взято біоптати, які відповідали критеріям якості та містили всі необхідні для дослідження методики: 14 біоптатів пацієнтів із РСХ, 30 – з АСХ, 25 – з АІГ. Для стандартизації визначення стадії фіброзу застосовано класифікацію Nakanuma [13]. Для оцінювання стану жовчних протоків і дуктулярного епітелію застосовано імуногістохімічне забарвлення із застосуванням маркера цитокератину 7 (СК7), який є специфічним для

Original articles. Abdominal surgery

Таблиця 1

Клініко-лабораторна характеристика пацієнтів з аутоімунними захворюваннями печінки, взятих для розрахунку педіатричного неінвазивного біліарного індексу, Me (Q25;Q75)

Показник	АІГ (n=52)	АСХ+ПСХ (n=76)	p
Дівчатка, абс. (%)	38 (73,1)	48 (63,2)	0,3**
Вік, роки	10,5 (8;13)	12 (8;14)	0,5*
АЛТ, Од/л	768,5 (360,5;1194)	291,5 (178;600,5)	<0,001**
АСТ, Од/л	640 (250,5;1033)	261,5 (99;577)	<0,001**
Білірубін, мкмоль/л	37 (19;87)	21 (12,5;52)	0,005*
ГГТ, Од/л	87,5 (45;147,5)	165 (84,5;287)	0,001*
ЛФ, Од/л	262 (190;360)	370 (239;522,5)	0,002*
ЛФ/АСТ	0,4 (0,2;1,2)	1,3 (0,7;3,4)	<0,001**
ГГТ/АСТ	0,15 (0,1;0,3)	0,6 (0,2;1,4)	<0,001*
Холестерин, ммоль/л	4,2 (3,9;4,8)	4,6 (4,0;5,2)	0,11
Фіброз F1 Nakamura, n (%)	18 (34,6)	13 (29,5)	0,5**
Фіброз F2 Nakamura, n (%)	18 (34,6)	18 (40,9)	0,5**
Фіброз F3 Nakamura, n (%)	16 (30,8)	13 (29,5)	0,9**

Примітки: * – розраховано за U-критерієм Манна-Вітні; ** – розраховано за критерієм χ^2 Пірсона.

епітеліальних клітин жовчних протоків [2]. Біліарне ураження оцінено за модифікованою класифікацією Nakamura, яка передбачає напівкількісне оцінювання морфологічних змін у балах (0–3 бали; для дуктулярної реакції – 0–4 бали). У тексті термін «ступінь» вжито як відповідник бальної шкали [13]. Дуктопенія: 0 балів – відсутня; 1 бал – втрата міжчасточкових жовчних протоків у $<1/3$ портальних трактів; 2 бали – у $1/3$ – $2/3$ трактів; 3 бали – у $>2/3$ трактів. Активність холангіту: 0 балів – відсутній або мінімальний; 1 бал – $\leq 1/3$ портальних трактів 1 дуктула; 2 бали – наявність >2 дуктул у $1/3$ – $2/3$ трактів; 3 бали – $>2/3$ трактів із деструктивними змінами. 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. Додатково проаналізовано перидуктальний фіброз, який оцінено за чотирибальною шкалою: 0 балів – відсутній; 1 бал – у 1 дуктулі; 2 бали – у 2 дуктулах; 3 бали – у ≥ 3 дуктулах біоптату. Для комплексної характеристики біліарного ураження також враховано морфологічні маркери холестази: біліарні розетки, біліарний інтерфейс-гепатит, балонну та пір'яну дегенерацію гепатоцитів, портальний і перипортальний набряк, що розглядаються як непрямі ознаки холестатичного ушкодження печінки [4].

Для розрахунку ПГБІ ураження печінки сформовано дві групи: до 1-ї групи увійшли діти з АІГ (n=25), до 2-ї – пацієнти з АСХ і ПСХ (n=44). Кортикостероїдну терапію до проведення біопсії печінки отримувало 7 (28%) дітей з 1-ї групи та 12 (27%) пацієнтів з 2-ї групи; $p>0,05$.

Статистичний аналіз. Отримані дані проаналізовано за допомогою програми «Statistica 12.0» (StatSoft, USA) і «MedCalc version 19.7.2» (MedCalc Software Ltd, Belgium). Гіпотезу щодо нормальності розподілу перевірено за критерієм Колмогорова–Смірнова. Більшість даних мали ненормальний розподіл, тому для статистичного аналізу застосовано непараметричні методи. Кількісні змінні наведено як середнє значення $\pm$ стандартне відхилення (SD) або як медіану (Me) з міжквартильним інтервалом (Q25–Q75); для аналізу міжгрупових відмінностей застосовано U-критерій Манна-Вітні. Частотні характеристики якісних змінних порівняно за допомогою χ^2 Пірсона. Для побудови моделі прогнозування біліарного фенотипу виконано багатофакторний логістичний регресійний аналіз. Дискримінаційну здатність моделі оцінено за допомогою ROC-аналізу з розрахунком площі під ROC-кривою (AUROC), чутливості, специфічності, позитивної та негативної прогностичних цінностей і 95% довірчих інтервалів (ДІ). Відмінності середніх величин прийнято статистично значущими за $p<0,05$ [23].

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації та ухвалено локальним етичним комітетом (протокол № 6 від 21.12.2023). Інформовану письмову згоду отримано від батьків дітей, залучених до дослідження.

Результати дослідження та їх обговорення

До дослідження увійшли загалом 128 дітей із гістологічно підтвердженими діагнозами АІГ, АСХ, ПСХ. Середній вік учасників становив $11,0\pm 3,7$ року, дівчат було 67%, у 68 (52%) пацієнтів виявили просунутий фіброз ($F\geq 2$), у 29 (23%) – цироз печінки. У таблиці 1

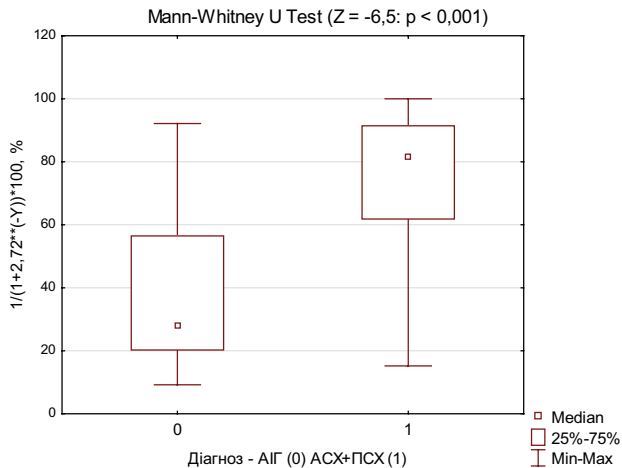


Рис. 2. Розподіл значень педіатричного неінвазивного біліарного індексу в пацієнтів без біліарного фенотипу (аутоімунний гепатит) і з біліарним фенотипом захворювання (аутоімунний склерозуючий холангіт + первинний склерозуючий холангіт). Значення індексу є статистично значущо вищими в дітей із біліарним фенотипом (критерій Манна-Вітні; $p < 0,001$). Нижня межа «ящика» відповідає 25-му перцентилію, позначка всередині – медіані, верхня межа – 75-му перцентилію; «вуса» показують мінімальні і максимальні значення показника

наведено узагальнені клінічні і лабораторні характеристики пацієнтів. Підвищений рівень трансаміназ (АЛТ, АСТ), білірубину встановили в дітей з АІГ ($p < 0,01$ для всіх). Рівні ГГТ, ЛФ, співвідношення ГГТ/АСТ і ЛФ/АСТ були достовірно пов'язані з біліарним фенотипом АЗП ($p < 0,001$ для всіх).

Розроблення педіатричного неінвазивного біліарного індексу. Для прогнозування біліарного ураження провели багатофакторний логістичний регресійний аналіз із використанням клінічних і лабораторних показників. Додатково до біохімічних показників, які мали суттєву різницю між групами, також додали холестерин, оскільки він часто підвищений у пацієнтів із холестазом, хоча за нашими даними достовірної різниці між групами не встановлено. Остаточна модель включала такі показники: стать, АЛТ, ГГТ/АСТ, холестерин. Логістична регресійна модель (y) мала вигляд:

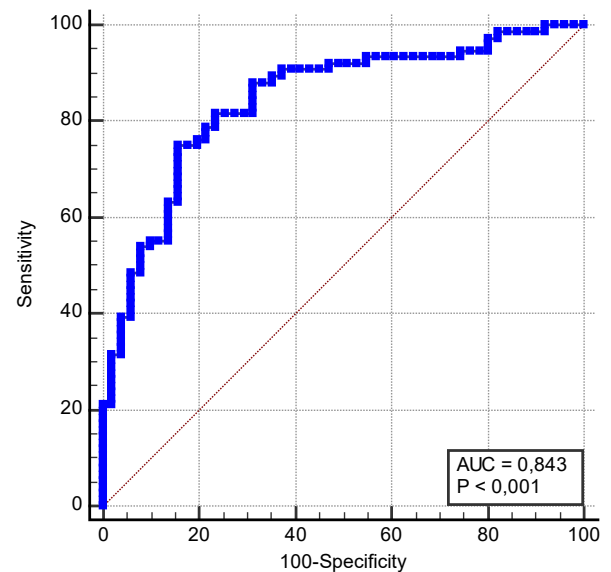


Рис. 3. Внутрішня валідація моделі прогнозування біліарного фенотипу, побудованої на основі біохімічного біліарного індексу. Площа під ROC-кривою (AUC) 0,84 ($p < 0,001$).

$$y = 1,44 \times \text{ГГТ/АСТ} - 0,0006 \times \text{АЛТ} - 0,11 \times (-1,93) \times \text{Стать} + 0,385 \times \text{Холестерин} + 1,214.$$

Отримане значення перетворювали на ймовірність (p) у діапазоні від 0% до 100% за формулою:

$$p = 1 / (1 + 2,718^{-y}) \times 100.$$

Середнє значення ПНБІ для пацієнтів із біліарним фенотипом захворювання (АСХ+ПСХ) становило $73,8 \pm 23,3\%$, тоді як для дітей з АІГ – $38,6 \pm 23,8\%$ ($p < 0,001$; рис. 2).

Площа під ROC-кривою для запропонованої моделі становила 0,84 (95% ДІ: 0,77–0,90), що засвідчило добру дискримінаційну здатність щодо виявлення біліарного фенотипу. За результатами ROC-аналізу визначили два порогові значення ПНБІ: rule-out-критерій для заперечення біліарного фенотипу та rule-in-критерій для його підтвердження (табл. 2). Зокрема, при пороговому рівні ПНБІ $< 17\%$ модель характеризувалася дуже високою чутливістю (99,0%)

Таблиця 2

Діагностична ефективність педіатричного неінвазивного біліарного індексу для прогнозування біліарного фенотипу аутоімунних захворювань печінки в дітей

Критерій	Чутливість, % (95% ДІ)	Специфічність, % (95% ДІ)	PPV, % (95% ДІ)	NPV, % (95% ДІ)
$< 17\%$ (rule-out)	98,7 (92,9–100,0)	17,7 (8,4–30,9)	64,1 (61,1–67,0)	90,0 (54,0–98,6)
$> 82\%$ (rule-in)	48,7 (37,0–60,4)	94,1 (83,8–98,8)	92,5 (80,1–97,4)	55,2 (49,5–60,8)

Примітки: PPV (positive predictive value) – позитивна прогностична цінність; NPV (negative predictive value) – негативна прогностична цінність; ДІ – довірчий інтервал; поріг $< 17\%$ використано як rule-out-критерій (для заперечення біліарного фенотипу), поріг $> 82\%$ – як rule-in-критерій (для його підтвердження).

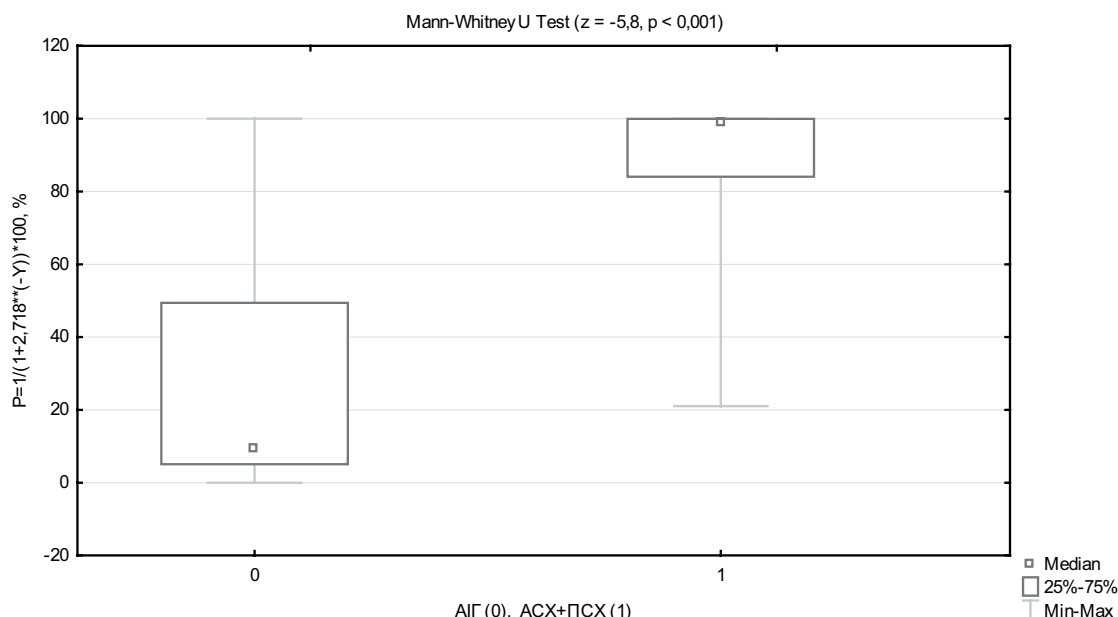


Рис. 4. Розподіл значень педіатричного гістологічного біліарного індексу в пацієнтів без біліарного фенотипу (аутоімунний гепатит) і з біліарним фенотипом захворювання (аутоімунний склерозуючий холангіт + первинний склерозуючий холангіт). Значення індексу є статистично вищими в дітей із біліарним фенотипом (критерій Манна-Вітні; $p < 0,001$). Нижня межа «ящика» відповідає 25-му перцентилу, позначка всередині – медіані, верхня межа – 75-му перцентилу; «вуса» показують мінімальні і максимальні значення показника

і високою негативною прогностичною цінністю (90,0%) за низького негативного відношення правдоподібності ($-LR=0,07$), що дало змогу розглядати цей рівень як надійний rule-out-критерій. Натомість при ПНБІ $>82\%$ специфічність досягала 94,1%, позитивна прогностична цінність становила близько 92,5%, а позитивне відношення правдоподібності ($+LR=8,3$) відповідало помірно сильному доказу на користь біліарного фенотипу, обґрунтовуючи застосування цього порога як rule-in-критерію.

Внутрішня валідація моделі продемонструвала AUROC на рівні 0,84 (95% ДІ: 0,77–0,90) (рис. 3).

Розроблення педіатричного гістологічного біліарного індексу. До дослідження залучили 69 дітей. Більшість становили дівчатка – 63%, середній вік пацієнтів – $12,4 \pm 3,1$ року. У таблицях 3 і 4 наведено узагальнені клінічні, лабораторні й гістологічні характеристики пацієнтів. Рівні АЛТ, АСТ, білірубину були достовірно вищими в дітей з АІГ ($p < 0,01$). Рівні ГГТ, ЛФ, співвідношення ГГТ/АСТ і ЛФ/АСТ були достовірно пов'язаними з біліарним фенотипом АЗП ($p < 0,001$).

Порівняльний аналіз гістологічних ознак ураження жовчних протоків показав, що в пацієнтів із біліарним фенотипом АЗП середні бали активності холангіту, дук-

Таблиця 3

Клініко-лабораторна характеристика пацієнтів з аутоімунними захворюваннями печінки, взятих для розрахунку педіатричного гістологічного біліарного індексу, Ме (Q25; Q75)

Показник	АІГ (n=25)	АСХ+ПСХ (n=44)	p
Дівчата	17 (68,0)	20 (45,5)	0,13**
Вік, роки	11 (9;15)	11,5 (8;14)	0,5*
АЛТ, Од/л	376,5 (225;985)	170 (82,5;556)	0,006*
АСТ, Од/л	404 (149;837)	134 (53;297)	0,004*
Білірубін, мкмоль/л	30 (15;44)	17 (12;32)	0,05*
ЛФ/АСТ	0,7 (0,4; 1,7)	2,4 (1,0; 4,9)	<0,001*
ГГТ/АСТ	0,2 (0,1; 0,4)	1,2 (0,3; 3,1)	<0,001*
Фіброз F1 Nakanuma, абс. (%)	12 (48,0)	13 (29,5)	0,8**
Фіброз F2 Nakanuma, абс. (%)	5 (20,0)	19 (43,2)	0,07**
Фіброз F3 Nakanuma, абс. (%)	8 (32,0)	12 (27,3)	0,8**

Примітки: * – розраховано за U-критерієм Манна-Вітні; ** – розраховано за точним критерієм Фішера.

Таблиця 4

Гістологічна характеристика біліарного ураження пацієнтів з аутоімунними захворюваннями печінки (за класифікацією Nakamura), взятих для розрахунку педіатричного гістологічного біліарного індексу

Показник	АІГ (n=25)	АСХ+ПСХ (n=44)	p
Активність холангіту, середній бал (±SD)	1,1±0,7	2,2±0,9	<0,001*
0-го ступеня	4 (16,0)	2 (4,5)	0,2**
1-го ступеня	18 (72,0)	12 (27,3)	<0,001**
2-го ступеня	1 (4,0)	14 (31,8)	0,007**
3-го ступеня	2 (8,0)	16 (36,4)	0,01**
Дуктопенія, середній бал (±SD)	0,8±0,6	1,4±0,7	0,003*
0-го ступеня	7 (24,5)	4 (9,1)	0,08**
1-го ступеня	15 (60,0)	20 (45,5)	0,3**
2-го ступеня	3 (12,0)	20 (45,5)	0,007**
3-го ступеня	0	0	-
Перидуктальний фіброз, середній бал (±SD)	1,2±1,1	2,6±0,5	<0,001*
0-го ступеня	10 (40,0)	0	<0,001**
1-го ступеня	3 (12,0)	1 (2,3)	0,1**
2-го ступеня	10 (40,0)	15 (34,1)	0,8**
3-го ступеня	2 (8,0)	28 (63,6)	<0,001**
Концентричний перидуктальний фіброз типу «onion-skin»	0	34 (77,3)	<0,001*
Дуктулярна реакція, середній бал (±SD)	2,0±0,8	2,1±0,9	0,4*
1-го ступеня	9 (36,0)	12 (27,3)	0,6**
2-го ступеня	11 (44,0)	17 (68,0)	0,8**
3-го ступеня	5 (20,0)	13 (29,5)	0,6**
4-го ступеня	0	2 (4,5)	0,5**
Балонна/пір'яста дистрофія гепатоцитів	11 (44,0)	33 (75,0)	0,02**
Портальний і перипортальний набряк	7 (28,0)	33 (75,0)	0,001**
Біліарні розетки	5 (20)	31 (70,5)	<0,001**

Примітки: * – розраховано за U-критерієм Манна-Вітні; ** – розраховано за точним критерієм Фішера.

топенії та перидуктального фіброзу були достовірно вищими, ніж при АІГ ($p < 0,01$). Характерний для ПСХ концентричний перидуктальний фіброз типу «onion-skin» різного ступеня вираженості виявили в 77% дітей. Додатково в цій групі достовірно частіше спостерігали ознаки холестатичного пошкодження – балонна/пір'яста дегенерація гепатоцитів ($p = 0,02$), портальний і перипортальний набряк ($p = 0,001$), біліарні розетки ($p < 0,001$). Виявлені морфологічні зміни мали різний ступінь вираженості та поєднання в пацієнтів як з АІГ, так і з АСХ+ПСХ, що ускладнювало чітке віднесення випадків до гепатоцелюлярного або біліарного фенотипу АЗП. Наявність такої варіабельності стала підставою для розроблення ПГБІ, який дав би змогу з високою точністю віднести пацієнта до того або іншого фенотипу АЗП. Для прогнозування біліарного фенотипу АЗП провели багатофакторний логістичний регресійний аналіз із застосуванням гістологічних і лабораторних ознак, які суттєво різнилися між групами. Остаточна модель включала ГТТ/АСТ, перидуктальний фіброз, дуктопенію, активність холангіту і стать. Логістична регресійна модель (y) мала вигляд:

$$y = 1,32 \times \text{ГТТ/АСТ} + 2,21 \times \text{Дуктальний_фіброз} - 0,11 \times \text{Дуктопенія} + 2,02 \times \text{Активність холангіту} - 3,94 \times \text{Стать} - 1,32.$$

Отримане значення перетворювали на ймовірність (p) у діапазоні від 0% до 100% за формулою:

$$p = 1 / (1 + 2,718^{-y}) \times 100.$$

Середнє значення ПГБІ для пацієнтів із біліарним фенотипом захворювання (АСХ+ПСХ) становило 87,0±21,7%, тоді як для пацієнтів з АІГ – 28,4±33,0% ($p < 0,001$; рис. 4).

Площа під ROC-кривою (AUC) для цієї моделі становила 0,95 (95% ДІ: 0,88–0,99). На підставі ROC-аналізу для ПГБІ виділили два порогові значення: rule-out-критерій (для заперечення біліарного фенотипу) і rule-in-критерій (для його підтвердження) (табл. 5). ПГБІ продемонстрував високу діагностичну ефективність: для порога <30% модель мала високу чутливість (97,8%) і високу негативну прогностичну цінність (95,0%) при негативному відношенні правдоподібності -LR=0,03, що дало змогу розглядати це значення як rule-out-критерій для заперечення біліарного фенотипу. При значенні >85% специфічність

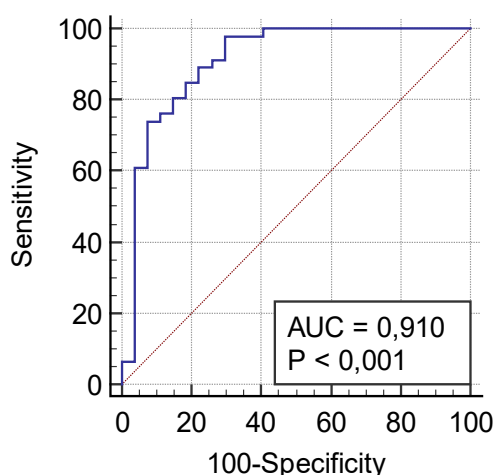


Рис. 5. Внутрішня валідація моделі прогнозування біліарного фенотипу, побудованої на основі педіатричного гістологічного біліарного індексу. Площа під ROC-кривою (AUC) 0,91 ($p < 0,001$)

перевищувала 90,0%, позитивна прогностична цінність становила близько 94,0%, а позитивне відношення правдоподібності досягало $+LR=10$, що відповідало сильному доказу на користь біліарного фенотипу і дало змогу застосовувати цей поріг як rule-in-критерій.

Внутрішня валідація моделі продемонструвала AUROC на рівні 0,91 (95% ДІ: 0,82–0,96). (рис. 5).

Ураження внутрішньопечінкових жовчних протоків у дітей з АЗП залишається складною діагностичною проблемою, оскільки клінічні, лабораторні та навіть інструментальні методи не завжди дають змогу виявити біліарний компонент на ранніх стадіях. У таких випадках морфологічне дослідження розглядається як «золотий» стандарт, проте його інтерпретація в дітей часто утруднена через відсутність валідованих систем оцінювання. На відміну від АІГ, для якого існують міжнародні критерії й бальні системи діагностування (спрощені критерії IAHG, ESPGHAN), для оцінювання біліарного ураження в дітей застосовуються лише описові підходи, що

ґрунтуються на розподілі ознак на «типові» й «сумісні». Це створює ризик як гіпердіагностування АСХ, так і недооцінювання біліарного компонента при АІГ.

Класифікація Nakanuma, яка застосовується в дорослих пацієнтів із холестатичними захворюваннями печінки, на сьогодні є єдиною уніфікованою системою, що дає змогу кількісно оцінювати біліарне ураження [6,13,19]. Вона передбачає визначення ступеня дуктопенії, активності холангіту, дуктулярної реакції, біліарної метаплазії та стадії фіброзу. Хоча ця система не валідована в дитячій популяції, її структура забезпечує чіткі й відтворювані критерії, які можуть бути застосовані для стандартизованого оцінювання змін у біоптатах печінки дітей. У наведеному нами дослідженні класифікацію Nakanuma застосовували як об'єктивну морфологічну основу для визначення спектра біліарних уражень у дітей з АІГ, АСХ і ПСХ. Це дало змогу вийти за межі суб'єктивного опису і перейти до об'єктивного оцінювання. На наступному етапі застосовували багатофакторний статистичний підхід і проводили логістичну регресію для виділення найінформативніших предикторів біліарного фенотипу. Такий підхід дав змогу створити новий педіатричний гістологічний біліарний індекс, що поєднує результати морфологічного оцінювання з біохімічними параметрами. У світі існують спроби застосування біохімічних співвідношень як індикаторів біліарного ураження. Так, у неонатології запропонували співвідношення ГГТ/АСТ >2 як маркер на користь біліарної патології [26] або вивчали роль ГГТ і загального холестерину у визначенні синдрому втрати жовчних протоків у дітей [27]. Існує також гістологічне оцінювання холестазу/неонатального холестазу (W.S. Lee та співавт.) з 7 ознак і 15 балів, що має добру діагностичну чутливість/специфічність у контексті холестазу в новонароджених [17]. У дорослій гепатології для визначення типу ушкодження печінки застосовують R-factor, який розраховують як відношення АЛТ/ВМН до ЛФ/ВМН, де ВМН (верхня межа норми відповідного показника).

Таблиця 5

Діагностична ефективність педіатричного гістологічного біліарного індексу для прогнозування біліарного фенотипу аутоімунних захворювань печінки в дітей

Критерій	Чутливість, % (95% ДІ)	Специфічність, % (95% ДІ)	PPV, % (95% ДІ)	NPV, % (95% ДІ)
<30% (rule-out)	97,8 (88,5–99,9)	70,4 (49,8–86,2)	84,9 (75,8–91,0)	95,0 (72,9–99,3)
>85% (rule-in)	73,9 (58,9–85,7)	92,6 (75,7–99,1)	94,4 (81,6–98,5)	67,6 (55,9–77,4)

Примітки: PPV (positive predictive value) – позитивна прогностична цінність; NPV (negative predictive value) – негативна прогностична цінність; ДІ – довірчий інтервал; поріг <30% використано як rule-out-критерій (для заперечення біліарного фенотипу), поріг >85% – як rule-in-критерій (для його підтвердження).

Значення $R < 2$ вказує на холестатичний тип, $R > 5$ – на гепатоцелюлярний, а проміжні показники – на змішаний варіант ураження [14]. Проте жоден із цих підходів не валідований для оцінювання ураження дрібних жовчних протоків у дітей з АЗП, що підкреслює новизну наведеного дослідження і розробленого індексу.

У наведеному нами дослідженні запропонована модель ПНБІ для визначення біліарного фенотипу продемонструвала добру дискримінаційну здатність: AUROC становила 0,84 (95% ДІ: 0,77–0,90). Ключовою перевагою ПНБІ було застосування біохімічних показників, доступних у більшості лабораторій, що забезпечило потенційну придатність моделі до широкого застосування на різних рівнях медичної допомоги. Важливо, що для ПНБІ визначено два порогові значення, орієнтовані на різні клінічні завдання. Поріг $< 17\%$ характеризувався майже максимальною чутливістю (99%) і низьким негативним відношенням правдоподібності ($-LR = 0,07$), що обумовило високу негативну прогностичну цінність ($NPV = 90,0\%$) і дало змогу застосовувати його як rule-out-критерій для заперечення біліарного фенотипу. Натомість поріг $> 82\%$ забезпечив специфічність 94,1%, позитивну прогностичну цінність близько 92,5% і $+LR = 8,3$, що відповідало помірно сильному доказу на користь біліарного фенотипу і дало підстави розглядати цей рівень як rule-in-критерій. Така двопорогова стратегія узгоджувалася з практикою клінічного прийняття рішень, поєднуючи максимальну чутливість на етапі скринінгу з високою специфічністю за підтвердження діагнозу.

Запропонований нами ПГБІ можна розглядати як ключовий інструмент морфологічної ідентифікації біліарного фенотипу АЗП у дітей. ROC-аналіз показав наявність двох клінічно значущих порогів: значення ПГБІ $< 30\%$ практично виключало біліарний фенотип (чутливість – 97,8%, $NPV = 95,0\%$, $LR = 0,03$) і може розглядатися як rule-out-критерій, тоді як значення $> 85\%$ асоціювалося з високою специфічністю 92,6%, PPV близько 94% і $LR+ \approx 10$, що дало змогу використовувати цей поріг як rule-in-критерій для підтвердження біліарного фенотипу. Пацієнти з проміжними значеннями індексу (30–85%) потребували додаткового оцінювання із залученням клінічних, лабораторних і візуалізаційних даних.

Незважаючи на високу діагностичну ефективність, обидві моделі мають спільні обмеження. По-перше, показники AUROC свідчать про добру, але не абсолютну дискримінацію, тому ПНБІ і ПГБІ мають застосовуватися в комплексі з клінічними даними, результатами магнітно-резонансної холангіо-

панкреатографії і, за потреби, морфологічним дослідженням. По-друге, двопороговий підхід формує «сіру зону», у межах якої частина пацієнтів не може бути однозначно класифікована лише за індексом і потребує інтеграції різних джерел інформації. По-третє, порогові значення визначені на тій самій вибірці, на якій моделі побудовані, що створює ризик надмірного оптимізму і підкреслює необхідність зовнішньої валідації на незалежних когортах. Окремим методологічним аспектом є адаптація класифікації Nakanuma до дитячої когорти: хоча внутрішня узгодженість індексу є високою, шкала первинно створена для дорослих пацієнтів і потребує подальшого підтвердження в дітей.

Отже, запропоновані біліарні індекси є першою спробою розроблення розрахункового інструменту для дитячої популяції з АЗП, що дає змогу об'єктивно й стандартизовано оцінювати біліарний фенотип. Наявність як ПНБІ, так і ПГБІ створює підґрунтя для поетапного підходу: ПНБІ може застосовуватися під час первинного оцінювання і під час динамічного спостереження, тоді як ПГБІ забезпечує уточнення фенотипу за даними гістологічного дослідження біоптатів печінки. Важливою перевагою наведеного нами дослідження є залучення значної кількості дітей із біопсійно підтвердженими АІГ, АСХ+ПСХ і застосування біоптатів належної якості; виключення фрагментованих зразків або біопсій довжиною < 15 мм або з менш ніж 10 порталними трактами мінімізує відбіркові похибки і підвищує надійність морфологічної оцінки. Подальші роботи мають бути спрямовані на зовнішню валідацію індексів у мультицентрових когортах, оцінку їхньої динаміки в процесі терапії та аналіз зв'язку з довгостроковими клінічними наслідками.

Висновки

Біліарний фенотип АЗП у дітей визначався холестатичним біохімічним профілем (підвищені ГГТ, ЛФ, співвідношення ГГТ/АСТ) у поєднанні з характерним комплексом гістологічних змін жовчних протоків (активний холангіт, дуктопенія і перидуктальний фіброз), а також ознак холестатичного ушкодження паренхіми (балонна/пір'яста дегенерація гепатоцитів, порталний/перипортальний набряк, біліарні розетки).

Розроблені педіатричні біліарні індекси – неінвазивний біохімічний індекс і гістологічний біліарний індекс – забезпечили надійну ідентифікацію біліарного фенотипу АЗП у дітей, продемонструвавши високу дискримінаційну здатність (AUROC – 0,84 і 0,95, відповідно) і клінічно обґрунтовані порогові rule-out/rule-in ($< 17\%$ і $> 82\%$; $< 30\%$ і $> 85\%$, відповідно), що дає

Original articles. Abdominal surgery

зможу використовувати їх у діагностичному алгоритмі для визначення фенотипу захворювання.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Anderson CM, Welle CL, Ludwig DR et al. (2025). Autoimmune Disorders of the Liver and Biliary Tract. *RadioGraphics*. 45(4): e240126. doi: 10.1148/rg.240126.
- Bateman AC, Hübscher SG. (2010). Cytokeratin expression as an aid to diagnosis in medical liver biopsies. *Histopathology*. 56(4): 415-425. doi: 10.1111/j.1365-2559.2009.03391.x.
- Bowlus CL, Arrivé L, Bergquist A et al. (2023). AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 77(2): 659-702. doi: 10.1002/hep.32771.
- Burt AH, Ferrell LD, Hübscher SG. (2023). MacSween's Pathology of the Liver. Elsevier eBooks+. 8th Edition. Elsevier – OHCE.
- De Vries EM, de Krijger M, Färkkilä M, Arola J, Schirmacher P, Gotthardt D et al. (2017, Mar). Validation of the prognostic value of histologic scoring systems in primary sclerosing cholangitis: An international cohort study. *Hepatology*. 65(3): 907-919. Epub 2017 Jan 11. doi: 10.1002/hep.28963. PMID: 27880989.
- De Vries EM, Verheij J, Hübscher SG, Leeflang MM, Boonstra K et al. (2015, Nov). Applicability and prognostic value of histologic scoring systems in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 63(5): 1212-1219. Epub 2015 Jun 18. doi: 10.1016/j.jhep.2015.06.008. PMID: 26095184.
- Dyba MB. (2025). Onset of autoimmune hepatitis in children and adolescents considering disease phenotypes. *Childs Heal*. 20(1): 20-28. doi: 10.22141/2224-0551.20.1.2025.1786.
- Dyba MB, Berezhenko VS. (2024). Phenotypes of primary sclerosing cholangitis in children. *Gastroenterology*. 58(4): 270-278. doi: 10.22141/2308-2097.58.4.2024.639.
- European Association for the Study of the Liver. (2022, Sep). EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 77(3): 761-806. Epub 2022 Jun 21. doi: 10.1016/j.jhep.2022.05.011. Erratum in: *J Hepatol*. 2023 Nov; 79(5): 1339. doi: 10.1016/j.jhep.2023.09.005. PMID: 35738507.
- European Association for the Study of the Liver. (2025, Aug). EASL Clinical Practice Guidelines on the management of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 83(2): 453-501. Epub 2025 May 10. doi: 10.1016/j.jhep.2025.03.017. PMID: 40348684.
- Giorgio AD, D'Adda A, Marseglia A et al. (2019). Biliary features in liver histology of children with autoimmune liver disease. *Hepatology*. 13(4): 510-518. doi: 10.1007/s12072-019-09948-1.
- Giorgio AD, Vergani D, Mieli-Vergani G. (2022). Cutting edge issues in juvenile sclerosing cholangitis. *Dig Liver Dis*. 54(4): 417-427. doi: 10.1016/j.dld.2021.06.028.
- 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(2): 174-181. doi: 10.1097/mcg.0b013e31827234e4.
- Kalas MA, Chavez L, Leon M, Taweessdt PT, Surani S. (2021). Abnormal liver enzymes: A review for clinicians. *World J Hepatol*. 13(11): 1688-1698. doi: 10.4254/wjh.v13.i11.1688.
- Kemme S, Mack CL. (2021). Pediatric Autoimmune Liver Diseases Autoimmune Hepatitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Pediatr Clin North Am*. 68(6): 1293-1307. doi: 10.1016/j.pcl.2021.07.006.
- Kozaka K, Sheedy SP, Eaton JE, Venkatesh SK, Heiken JP. (2020). Magnetic resonance imaging features of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Abdom Radiol*. 45(8): 2388-2399. doi: 10.1007/s00261-020-02572-w.
- Lee WS, Looi LM. (2009). Usefulness of a scoring system in the interpretation of histology in neonatal cholestasis. *World J Gastroenterol*. 15(42): 5326-5333. doi: 10.3748/wjg.15.5326.
- Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U et al. (2018). Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 66(2): 345-360. doi: 10.1097/mpg.0000000000001801.
- Nakanuma Y, Zen Y, Harada K et al. (2010). Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: Interobserver agreement. *Pathol Int*. 60(3): 167-174. doi: 10.1111/j.1440-1827.2009.02500.x.
- Nguyen CM, Kline KT, Stevenson HL, Khan K, Parupudi S. (2022). Small duct primary sclerosing cholangitis: A discrete variant or a bridge to large duct disease, a practical review. *World J Hepatol*. 14(3): 495-503. doi: 10.4254/wjh.v14.i3.495.
- Ponsioen CY, Assis DN, Boberg KM et al. (2021). Defining Primary Sclerosing Cholangitis: Results From an International Primary Sclerosing Cholangitis Study Group Consensus Process. *Gastroenterology*. 161(6): 1764-1775.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2021.07.046.
- Riccuto 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(2): 567-575. doi: 10.1016/j.jhep.2023.02.030.
- Riffenburgh RH. (2020). *Statistics in Medicine*. 4th ed. Amsterdam: Academic Press, Elsevier: 738.
- Ringe KI, Bergquist A, Lenzen H et al. (2020). Clinical features and MRI progression of small duct primary sclerosing cholangitis (PSC). *Eur J Radiol*. 129: 109101. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109101.
- Stevens JP, Gupta NA. (2022). Recent Insights into Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Liver Dis*. 26(3): 489-519. doi: 10.1016/j.cld.2022.03.009.
- Tang KS, Huang LT, Huang YH et al. (2007). Gamma-glutamyl transferase in the diagnosis of biliary atresia. *Acta Paediatr Taiwanica Taiwan er ke yi xue hui za zhi*. 48(4): 196-200.
- Wang NL, Chen L, Lin J et al. (2023). Non-invasive biomarkers for identification of vanishing bile duct syndrome among children with acute cholestatic hepatitis. *Transl Pediatr*. 12(10): 1782790-1781790. doi: 10.21037/tp-23-305.
- Warner S, Rajanayagam J, Russell E et al. (2024). Biliary disease progression in childhood onset autoimmune liver disease: A 30-year follow-up into adulthood. *JHEP Rep*. 6(2): 100901. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100901.

Відомості про авторів:

Дуба Марина Борисівна – к.мед.н., ст.н.с. відділення дитячої гепатології та коморбідних захворювань 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; зав. 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 і м. 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 25.04.2025 р., прийнята до друку 16.09.2025 р.