

Усольцева О.В.¹, Сурков А.Н.², Потапов А.С.¹, Мовсисян Г.Б.¹, Черников В.В.¹

Сочетание аутоиммунной гепатобилиарной патологии с воспалительными заболеваниями кишечника у детей

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, Россия

Введение. Гепатобилиарная патология (ГБП) выявляется у 30% пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), однако особенности её течения у детей изучены недостаточно.

Цель: изучить особенности течения аутоиммунных форм ГБП у детей с ВЗК.

Материалы и методы. Проведено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование 84 детей с аутоиммунными формами ГБП в сочетании с ВЗК (ГБП+ВЗК), составивших основную группу, и 79 больных с изолированными формами ВЗК (группа сравнения).

Результаты. Частота аутоиммунной ГБП у детей с ВЗК составила 10,2%. В 64,3% случаев диагностирован первичный склерозирующий холангит (ПСХ), который в основном сочетался с язвенным колитом. Частота аутоиммунного гепатита (АИГ) — 8,3%. Наиболее частым сочетанием являлось АИГ+ПСХ (15,5%). Дебют заболевания проявлялся диареей, абдоминальным болевым синдромом, синдромами цитолиза и холестаза, гемоколитом. При ГБП+ВЗК отмечалось повышение сывороточных концентраций аланин- и аспаратаминотрансферазы, общего белка, γ -глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, прямого билирубина и IgG. Примерно с одинаковой частотой при ПСХ выявлены антитела к сахаромикетам — 80% и антитела к цитоплазме нейтрофилов — 75%. При АИГ антинуклеарные антитела и антитела к микросомам печени и почек обнаруживали в 100% случаев. При ГБП+ВЗК в равной степени были выявлены умеренный фиброз и цирроз (по 28,6%), отсутствие фиброза (20,6%), умеренный фиброз (15,9%), слабый фиброз (6,3%). Цирроз печени в 55,6% случаев являлся исходом течения ПСХ, в 16,7% — АИГ, в 27,8% был связан с течением синдрома перекреста.

Выводы. Различные формы аутоиммунной ГБП встречаются в 10,2% случаев, чаще ассоциированы с язвенным колитом, представлены ПСХ и АИГ, у лиц мужского пола, в дебюте клинически представлены диареей, абдоминальным болевым синдромом, синдромами цитолиза и холестаза, гемоколитом.

Ключевые слова: аутоиммунные формы гепатобилиарной патологии; первичный склерозирующий холангит; аутоиммунный гепатит; воспалительные заболевания кишечника; цирроз печени; фиброз печени; транзистентная эластометрия

Для цитирования: Усольцева О.В., Сурков А.Н., Потапов А.С., Мовсисян Г.Б., Черников В.В. Сочетание аутоиммунной гепатобилиарной патологии с воспалительными заболеваниями кишечника у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25(2): 106–115. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-2-106-115>

Для корреспонденции: Усольцева Ольга Владимировна, аспирант, врач-педиатр гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, usoltseva.olga93@gmail.com

Участие авторов: Усольцева О.В., Сурков А.Н., Мовсисян Г.Б. — концепция и дизайн исследования; Усольцева О.В., Мовсисян Г.Б., Черников В.В. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста; Сурков А.Н., Мовсисян Г.Б. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Информированное согласие: от родителей пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 05.04.2022
Принята к печати 26.04.2022
Опубликована 07.05.2022

Olga V. Usoltseva¹, Andrey N. Surkov², Alexander S. Potapov¹, Goar B. Movsisyan¹, Vladislav V. Chernikov¹

Association of autoimmune hepatobiliary pathology with inflammatory bowel diseases in children

¹National Medical Research Center for Children's Health, 119991, Moscow, 119991, Russian Federation;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

Introduction. Hepatobiliary pathology (HBP) occurs in approximately 30% of patients with inflammatory bowel disease (IBD). However, the features of its course in the pediatric cohort of patients remain insufficiently studied.

Purpose: to study the features of the course of autoimmune forms of HBD in children with IBD.

Materials and methods. A comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination was carried out in 84 children with autoimmune forms of HBP in combination with IBD (HBP+IBD), which made up the main group, and 79 patients with isolated forms of IBD included in the comparison group.

Results. The prevalence of autoimmune HBP in IBD children was 10.2%. Primary sclerosing cholangitis (PSC) was diagnosed in 64.3% of cases, which was mainly associated with ulcerative colitis. The incidence of autoimmune hepatitis (AIH) was 8.3%. In the structure of the overlap syndrome, the most frequent combination was AIH+PSC (15.5%). The debut of the disease was manifested by diarrhea, abdominal pain syndrome, cytotoxicity and cholestasis syndromes, haemicolitis. With HBP+IBD, there was an increase in serum concentrations of alanine (ALT) and aspartate aminotransferases (AST), total protein, γ -glutamyl transferase (GGT), alkaline

phosphatase, direct bilirubin and IgG. Approximately with the same frequency in PSC, antibodies to saccharomycetes (ASCA) — 80% and antibodies to the cytoplasm of neutrophils (ANCA) — 75% were detected. In AIH, antinuclear antibodies (ANA) and antibodies to liver and kidney microsomes (anti-LKM1) were detected in 100%. HBP-IBD equally (28.6%) revealed moderate fibrosis and cirrhosis, no fibrosis in 20.6%, moderate fibrosis in 15.9% of cases, mild fibrosis in 6.3%. Cirrhosis of the liver in 55.6% of cases was the outcome of the course of PSC, in 16.7% — AIH, in 27.8% was associated with the course of the overlap syndrome. **Conclusion.** Various forms of autoimmune HBP occur in 10.2% of cases, are more often associated with UC, are represented by PSC and AIH, occur in males, at the onset signs are clinically presented by diarrhea, abdominal pain syndrome, cytolysis and cholestasis syndromes, and haemicolitis.

Keywords: autoimmune forms of hepatobiliary pathology; primary sclerosing cholangitis; autoimmune hepatitis; inflammatory bowel disease; liver cirrhosis; liver fibrosis; transient elastometry

For citation: Usoltseva O.V., Surkov A.N., Potapov A.S., Movsisyan G.B., Chernikov V.V. Association of autoimmune hepatobiliary pathology with inflammatory bowel diseases in children. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2022; 25(2): 106–115. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-2-106-115>

For correspondence: Olga V. Usoltseva, post-graduate student, pediatrician of the gastroenterological department with the hepatological group of the National Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of Russia, Moscow, 119991, Russian Federation, usoltseva.olga93@gmail.com

Contribution: Usoltseva O.V., Surkov A.N., Movsisyan G.B. — research concept and design of the study; Usoltseva O.V., Movsisyan G.B., Chernikov V.V. — collection and treatment of materials, statistical processing, text writing; Surkov A.N., Movsisyan G.B. — editing. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:

Usoltseva O.V., <https://orcid.org/0000-0003-0661-6976>

Surkov A.N., <https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>

Potapov A.S., <https://orcid.org/0000-0003-4905-2373>

Movsisyan G.B., <https://orcid.org/0000-0003-2881-4703>

Chernikov V.V., <https://orcid.org/0000-0002-8750-9285>

Informed consent: informed consent was received from the patients' parents for the participation of a study.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: April 05, 2022

Accepted: April 26, 2022

Published: May 07, 2022

Введение

Болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) представляют собой две формы хронических воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), характеризующиеся прогрессирующим течением с риском развития внекишечных проявлений, в том числе патологией гепатобилиарной системы (ГБС) [1]. Разнообразные поражения печени и желчевыводящих путей регистрируются у пациентов с ВЗК с частотой до 30%, при этом у 5% развиваются хронические формы гепатобилиарной патологии (ГБП) [2, 3].

Этиологические факторы и сложные патогенетические процессы, способствующие формированию фенотипа ГБП+ВЗК, изучены недостаточно, хотя были получены определённые доказательства взаимосвязи сочетанных поражений кишечника и печени [4]. Предполагаемая общность иммуноопосредованного патогенеза подтверждается и наличием общих аутоантител, обнаруживаемых как при ВЗК, так и при ГБП. Например, антитела против цитоплазматических и ядерных антигенов нейтрофилов с характерным перинуклеарным окрашиванием обнаруживают у 26–85% пациентов с ПСХ и у 30–68% больных с ЯК. Однако генетическое совпадение между ПСХ и ВЗК менее очевидно: лишь 5% из 200 локусов, идентифицированных при ВЗК, связаны с ПСХ [4, 5]. Доказано, что у пациентов с фенотипом ПСХ+ВЗК существуют и клинические, и эндоскопические особенности, отличающиеся от таковых при изолированном ВЗК, например, лёгкое течение, более высокая распространённость панколита с преобладанием

поражения правых отделов кишечника, терминального илеита и изолированного поражения прямой кишки [6].

Другие гипотезы связи ВЗК и ГБП предполагают, что активированные лимфоциты из поражённой слизистой оболочки кишечника, попав с кровотоком в портальную систему, способны вызвать воспалительную реакцию в печени. Помимо этого, увеличение кишечной проницаемости способствует бактериальной транслокации к портальной системе, вызывая воспаление желчевыводящих путей [7].

Известно, что в семьях, члены которых имеют одно из иммуноопосредованных заболеваний (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, рассеянный склероз, сахарный диабет 1-го типа и др.), чаще могут развиваться и другие заболевания из данной группы [8]. В одном из исследований были проанализированы данные Датского национального реестра, в который были включены 47 325 пациентов с зарегистрированным диагнозом ВЗК (ЯК или БК). Сопутствующая патология была определена у 16 больных с ЯК и у 12 — с БК. Среди сопутствующих аутоиммунных заболеваний 7 входили в группу ревматологических, 5 — в группу гастроэнтерологических [9, 10]. На практике, помимо изолированных аутоиммунных форм ГБП, существует и так называемый синдром перекреста (overlap-синдром), при котором возможно сочетание двух патологических состояний, например, первичного склерозирующего холангита (ПСХ) и аутоиммунного гепатита (АИГ), что чаще определяется при ЯК [9, 10]. Распространённость overlap-синдрома колеблется в пределах 2–14% [11, 12]. ВЗК обычно диагностируют первым, а иногда дебют поражения ГБС

возможен даже после колэктомии. Сопутствующая печёночная патология часто может протекать бессимптомно, что приводит к задержке верификации диагноза [4].

Показана необходимость исключения ВЗК у пациентов с установленным диагнозом аутоиммунного поражения печени или overlap-синдрома посредством эндоскопического исследования [5]. С другой стороны, было выявлено, что активный скрининг патологии ГБС с использованием магнитно-резонансной холангиопанкреатографии у пациентов с ВЗК увеличивает вероятность верификации ПСХ в 3 раза [13]. Аналогичным образом был диагностирован ПСХ у 10% пациентов с ВЗК, имевших нарушения в печёночных тестах [14]. Полагают, что биологическая терапия, применяемая при ВЗК, может изменять естественное течение ПСХ. Например, препарат ведолизумаб — гуманизированное моноклональное антитело, избирательно действует против интегрина $\alpha 4\beta 7$ и предотвращает миграцию воспалительных мононуклеарных клеток в воспалённую слизистую оболочку у пациентов с ЯК или БК. При этом ведолизумаб может способствовать уменьшению инфильтрации лимфоцитов и воспаления в печени [15–18]. Однако имеются сообщения о риске возникновения хронического холестаза у пациентов, получающих ведолизумаб, который, как правило, купируется при отмене препарата [19].

У пациентов с ВЗК и сопутствующей аутоиммунной патологией ГБС возможны нарушения биохимических анализов, которые могут отмечаться при первичной диагностике или же возникать со временем при прогрессировании заболевания. Развитие их, как правило, происходит незаметно, без клинических признаков либо с появлением неспецифических симптомов (усталость, тошнота, анорексия или зуд), которые нередко могут оставаться незамеченными у пациента с ВЗК. В связи с этим чрезвычайно важно исследование рутинных биохимических тестов с определением сывороточных концентраций аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), γ -глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и билирубина у пациента с ВЗК, а также с подозрением на аутоиммунную патологию ГБС и периодический повтор их в процессе наблюдения [20].

Очевидно, что в основе поражений ГБС у пациентов с ВЗК может лежать широкий спектр патогенных механизмов, начиная от аутоиммунных состояний и заканчивая токсическим действием лекарственных препаратов. Доказана возможность существования двух или более заболеваний у одного пациента, а тяжесть ГБП может

варьировать от лёгкой степени, которая требует только наблюдения, до крайне тяжёлой с развитием цирроза и сопутствующей печёночной недостаточности, что может потребовать трансплантации печени. Индивидуальный подход к каждому пациенту с подозрением на аутоиммунную патологию ГБС важен для установления верного диагноза, предотвращения осложнений и своевременного начала патогенетической терапии. В педиатрической практике вопросы, касающиеся распространённости, форм аутоиммунных поражений ГБС, характера клинических, лабораторных, инструментальных изменений и выраженности структурно-функциональных нарушений печени у детей с ВЗК, изучены недостаточно.

В связи с этим целью работы явилось определение особенностей течения аутоиммунных форм ГБП у детей с ВЗК.

Материалы и методы

Проведено открытое одноцентровое неконтролируемое нерандомизированное двунаправленное (ретро-проспективное) исследование, в которое были включены 823 ребёнка с ВЗК в возрасте от 1 года до 17 лет 11 мес. Среди этих больных были выявлены 84 (10,2%) ребёнка, имеющих сочетание ВЗК с аутоиммунной ГБП, которые составили основную группу (ОГ). Методом стратифицированной выборки была сформирована группа сравнения (ГС), в которую вошли 79 пациентов с ВЗК без поражений печени. Изучены данные пациентов, проходивших стационарное обследование и лечение по поводу ВЗК и/или патологии ГБС, за 2015–2021 гг. Характеристика пациентов представлена в **табл. 1**. Тема и дизайн работы одобрены независимым локальным этическим комитетом.

Существенных различий между группами больных по полу, возрасту и нозологической форме ВЗК не выявлено ($p = 0,857$, $p = 0,852$ и $p = 0,812$ соответственно).

Критерии включения:

- возраст от 7 мес до 17 лет 11 мес;
- больные с подтверждённым диагнозом ЯК или БК в сочетании с аутоиммунными формами ГБП;
- дебют заболевания с кишечных и внекишечных проявлений (артралгический синдром, астенический синдром, узловатая эритема, параректальные свищи);
- дебют заболевания с симптомов, характерных для поражения печени и желчевыводящих путей (желтуха, зуд, боль в правом подреберье, ахолия стула,

Таблица 1 / Table 1

Характеристика обследованных больных
Characteristics of patients observed

Группа Group	n	Пол Gender		Возраст Age Me [Q ₁ ; Q ₃]	Нозологическая форма ВЗК Nosological form of IBD	
		мужской male	женский female		язвенный колит ulcerative colitis	болезнь Крона Crohn's disease
ОГ / Main group	84	48 (57.1%)	36 (42.9%)	13 лет 1 мес [7.6; 15] 13 years 1 mo [7.6; 15]	72 (85.7%)	12 (14.3%)
ГС / Comparison group	79	44 (60.0%)	35 (40.0%)	11 лет 1 мес [7.1; 13.1] 11 years 1 mo [7.1; 13.1]	57 (72.2%)	22 (27.8%)

потемнение мочи), включая лабораторные изменения: повышение сывороточных концентраций АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, С-реактивного белка (СРБ), общего и прямого билирубина, снижение уровня общего белка и альбумина, изменения содержания иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G;

- подписанное добровольное информированное согласие на участие в работе.

Критерии не включения:

- наличие обменной патологии;
- наличие вирусных гепатитов;
- дети с поражением опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани в рамках заболеваний ревматологической группы;
- дети с нейромышечными заболеваниями, в рамках которых возможно повышение печёночных трансаминаз;
- отказ от подписания информированного согласия представителем пациента и самим пациентом в возрасте старше 14 лет;
- нарушение психического состояния пациента.

У всех пациентов было проведено следующие анализы:

1) клинический и биохимический анализы крови с определением концентрации гемоглобина, количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и нейтрофилов, скорости оседания эритроцитов, концентраций АЛТ, АСТ, ГГТ, общего и прямого билирубина, ЩФ, общего белка, альбумина, железа, ферритина, СРБ;

2) иммуноферментный анализ сыворотки крови с определением IgA, IgM, IgG;

3) анализ состояния системы гемостаза с определением активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени, протромбинового индекса, тромбинового времени, международного нормализованного отношения, фибриногена.

У ряда больных ОГ проводили определение аутоантител в сыворотке крови: антинейтрофильные цитоплазматические антитела (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA), антитела к сахаромикетам (anti-saccharomyces cerevisiae antibodies, ASCA), антиядерные антитела (antinuclear antibodies, ANA), антитела к микросомам печени и почек (anti-liver-kidney microsomal antibody, anti-LKM), антитела к растворимому антигену печени (anti-soluble-liver-antigen autoantibodies, anti-SLA), антитела к митохондриям (anti-mitochondrial antibodies, AMA), антитела к гладкой мускулатуре (anti-smooth muscle antibodies, ASMA).

Образцы крови получали натощак путём взятия венозной крови из локтевой вены. Клинический анализ крови проводили на автоматическом анализаторе «Sysmex XN 1000» («Sysmex Corporation») методом проточной гемокситометрии, анализ скорости оседания эритроцитов выполняли с помощью автоматического анализатора «Roller Alifax» («Alifax»), концентрации биохимических маркеров крови определяли при помощи автоматического анализатора «BC UniCel 800» («Beckman Coulter»). Анализ параметров коагуляционного гемостаза проводили при помощи анализаторов «System XN 1000», «Roller Alifax», «BC UniCel 800». Иммунохроматографическим методом с помощью тех-

нологии «Quantum Blue» («Bühlmann») определяли уровень фекального кальпротектина.

Для оценки клинической активности течения ВЗК использовали специализированные шкалы: Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) [21] — для ЯК и Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) — для БК [22].

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводили у всех пациентов на аппарате «Toshiba Aplio XG V4» («Toshiba») с использованием конвексного датчика с частотами 6–8 МГц и линейных датчиков с частотами 10–14 МГц. Полученные данные сравнивали с таковыми у детей данного возраста [23]. Транзиентную эластографию печени (ТЭП) проводили 63 больным ОГ и 79 пациентам ГС на аппарате «FibroScan®502» («Echosens»). Данные выражали в килопаскалях и соотносили их со стадией фиброза печени в соответствии со шкалой METAVIR, где F0 — фиброз отсутствует, F1 — минимальный фиброз, F2 — умеренный фиброз, F3 — выраженный фиброз, F4 — цирроз.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ «IBM SPSS Statistics 21» («StatSoft Inc.»). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Особенности наследственности у детей с фенотипом ГБП+ВЗК

Отягощённую наследственность имели 29 из 84 пациентов ОГ. Часто у родственников 1-й и 2-й линии родства отмечались различная патология желудочно-кишечного тракта (65,5% случаев) и ВЗК (31,0%), реже — аутоиммунная (20,7%) и онкологическая патология (20,7%) и редко — хронические болезни печени (6,9%). Среди поражений желудочно-кишечного тракта преобладал хронический гастродуоденит ($n = 9$) и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки ($n = 6$), реже выявлялся хронический панкреатит ($n = 4$). У родственников, страдавших ВЗК, отмечался исключительно ЯК ($n = 9$), случаев БК не зарегистрировано. Спектр аутоиммунной патологии был представлен ревматоидным артритом ($n = 1$), псориазом ($n = 2$), аутоиммунным тиреоидитом ($n = 4$) и гемолитической анемией ($n = 1$). Онкологическая патология включала рак толстой кишки ($n = 2$), желудка ($n = 3$) и поджелудочной железы ($n = 1$). Среди ХБП зафиксированы вирусный гепатит С ($n = 1$) и криптогенный гепатит ($n = 1$). Такое распределение данных связано с тем, что 14 из 29 детей имели нескольких родственников с отягощённой наследственностью.

Особенности дебюта заболевания у детей с фенотипом ГБП+ВЗК

При анализе особенностей дебюта заболевания выявлено, что у 52 из 84 пациентов ОГ манифестация начиналась с симптомов поражения кишечника и лишь у 18 — с ГБП. У остальных 14 пациентов дебют характеризовался внекишечными проявлениями, причём у 9 детей они были изолированными, у 3 — сочетались с ГБП, а у 2 — с поражением кишечника.

Возрастные особенности дебюта и верификации диагноза ГБП+ВЗК представлены в **табл. 2**.

В ОГ длительность течения заболевания печени от момента дебюта до первичной госпитализации в среднем составила 1 года 3 мес [7 мес; 3 лет 2 мес]. В группе с изолированным поражением кишечника — 1 год [6 мес; 2 лет 8 мес].

Самыми частыми проявлениями в дебюте заболевания у детей с фенотипом ГБП+ВЗК являются диарея, абдоминальный болевой синдром, синдромы цитолиза и холестаза, гемоколит (рис. 1). Ряд детей имели сочетанные различной симптоматики.

Формы аутоиммунной ГБП у детей с ВЗК

Самой частой формой ГБП у пациентов ОГ был ПСХ (64,3%), несколько реже — АИГ (8,3%), редко — АИХ

(4,8%). Такое соотношение связано с тем, что у одного ребёнка могло встречаться сочетание двух форм ГБП в рамках overlap-синдрома, который был выявлен у 19 (22,6%) из 84 пациентов ОГ. Среди детей с overlap-синдромом преобладало сочетание ПСХ+АИГ (68,4%), гораздо реже определялось течение АИГ+АИХ (31,6%).

Клинические и лабораторные проявления у детей с фенотипом ГБП+ВЗК

Самыми частыми клинко-лабораторными проявлениями у пациентов ОГ ($n = 84$) при первичной госпитализации были синдромы цитолиза и холестаза, гемоколит, абдоминальный болевой синдром, диарея и учащение стула, а также анемия (рис. 2). Некоторые

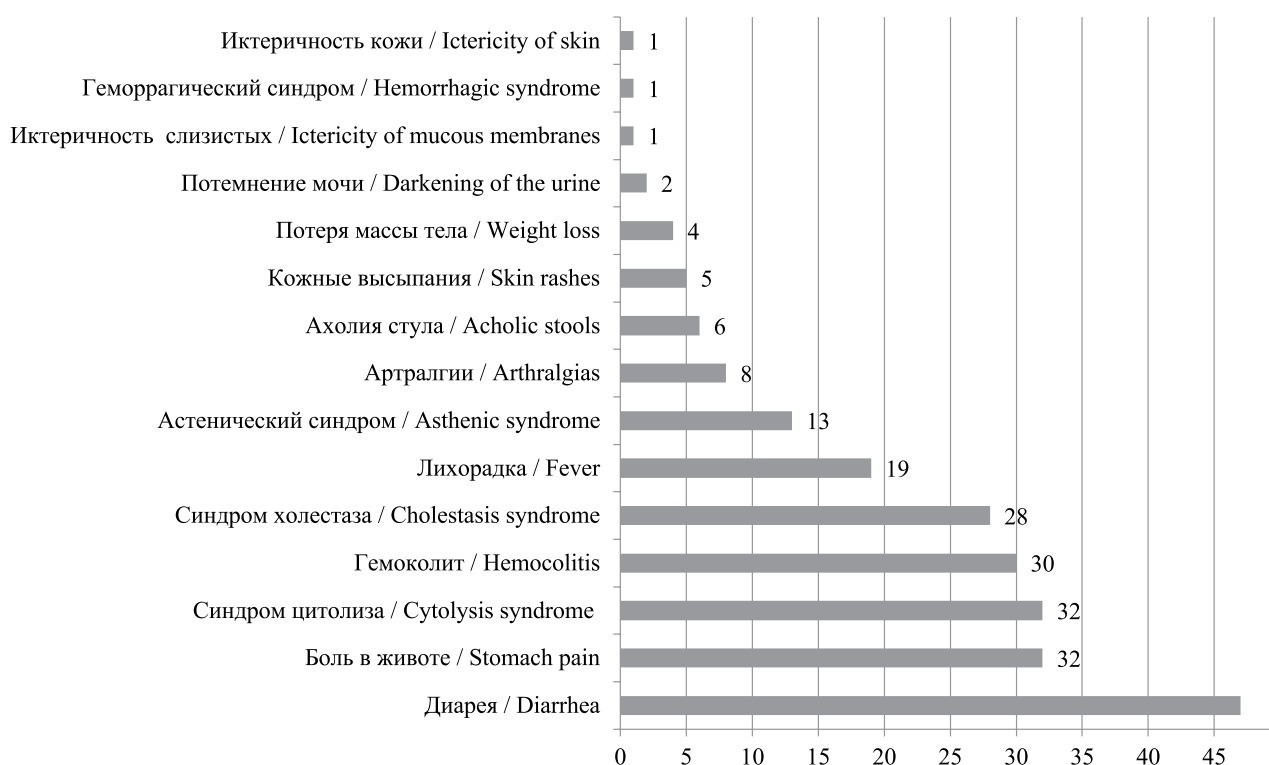


Рис. 1. Особенности клинко-лабораторных проявлений в дебюте заболевания у пациентов ОГ ($n = 84$).

Fig. 1. Features of clinical and laboratory manifestations at the onset of the disease in patients of the main group ($n = 84$).

Таблица 2 / Table 2

Возрастная характеристика пациентов на момент верификации диагноза, Ме [Q₁; Q₃]

Age characteristics of patients at the time of diagnosis verification, Me, [Q₁; Q₃]

Группа Group	Диагноз Diagnosis	Возраст дебюта Debut age	Возраст верификации диагноза Diagnosis verification age	Возраст от первичных проявлений до установки диагноза Age from onset to diagnosis
ОГ Main group	ВЗК IBD	10 лет 7 мес 10 years 7 mo	11 лет 7 мес 11 years 7 mo	7 мес 7 mo
		[4 лет 9 мес; 13 лет 8 мес] [4 years 9 mo; 13 years 8 mo]	[6 лет 4 мес; 14 лет 9 мес] [6 years 4 mo; 14 years 9 mo]	[1 мес; 1 год 4 мес] [1 mo; 1 year 4 mo]
	ГБП Hepatobiliary pathology (HBP)	10 лет 1 мес 10 years 1 mo	12 лет 8 мес 12 years 8 mo	9,5 мес 9.5 mo
		[5 лет 2 мес; 12 лет 9 мес] [5 years 2 mo; 12 years 9 mo]	[7 лет 4 мес; 15 лет 0 мес] [7 years 4 mo; 15 years 0 mo]	[3,2 мес; 2 лет 9 мес] [3.2 mo; 2 years 9 mo]
ГС Comparison group	ВЗК IBD	9 лет 6 мес 9 years 6 mo	10 лет 4 мес 10 years 4 mo	7,5 мес 7.5 mo
		[2 лет 2 мес; 11 лет 6 мес] [2 years 2 mo; 11 years 6 mo]	[5 лет 9 мес; 12 лет 8 мес] [5 years 9 mo; 12 years 8 mo]	[1 мес; 1 год 6 мес] [1 mo; 1 year 6 mo]

дети имели сочетание различной симптоматики. Клиническая активность ВЗК была существенно выше у детей ГС, чем у пациентов ОГ: по шкале PUCAI — 15 [10; 21,2] баллов против 27,5 [15; 43,7] ($p < 0,001$), по шкале PCDAI — 10 [10; 20] против 30 [15; 35,6] баллов ($p < 0,001$) соответственно. При этом показатели ТЭП у пациентов ОГ были значительно выше, чем у детей из ГС: 8,65 [6,0; 13,1] против 3,85 [3,7; 4,6] кПа ($p < 0,001$).

Далее было проведено сравнение некоторых лабораторных показателей, отражающих тяжесть течения заболевания у пациентов ОГ и ГС (табл. 3).

Больные ОГ имели меньшую активность ВЗК ($p < 0,001$), однако при этом в рамках хронически протекающей аутоиммунной ГБП у них отмечалось:

- наличие фиброза печени ($p < 0,001$);
- более выраженное повышение содержания IgG ($p < 0,001$) и IgM ($p < 0,001$) в сыворотке крови как проявление мезенхимально-воспалительного синдрома при поражении печени;
- наличие синдромов цитолиза ($p < 0,001$) и холестаза ($p < 0,001$), свидетельствующих об активности гепатита;
- наличие тромбоцитопении ($p = 0,002$) и нейтропении ($p = 0,016$) за счёт синдрома гиперспленизма;
- удлинение активированного частичного тромбо-

пластинового времени ($p = 0,004$) и тромбинового времени ($p = 0,001$), снижение уровня фибриногена в крови ($p = 0,012$) как проявление нарушений белково-синтетической функции печени;

- значимое снижение уровня ферритина в крови в рамках двух хронически прогрессирующих процессов, затрагивающих слизистую кишечника и ГБС.

Напротив, больные ГС имели низкое содержание общего белка ($p < 0,001$) и альбумина ($p = 0,042$) в сыворотке крови, что, очевидно, связано с более агрессивным течением ВЗК по сравнению с пациентами из ОГ.

Аутоантитела у детей с фенотипом ГБП+ВЗК

Особенности спектра выявленных аутоантител и частота их встречаемости при различных формах ГБП представлены в табл. 4 и 5. У пациентов ОГ наиболее часто выявлялись ANCA и ASMA, реже — ASCA и ANA, наиболее редко — anti-LKM1 и AMA.

При ПСХ наиболее часто встречаемыми аутоантителами являются ANCA и ASMA, при АИГ — ANA и ANCA. В равной степени ASCA встречались при АИГ, АИХ и overlap-синдроме, а anti-LKM1 при — АИГ, ПСХ и overlap-синдроме.

При этом у 8 пациентов одновременно выявлено 2

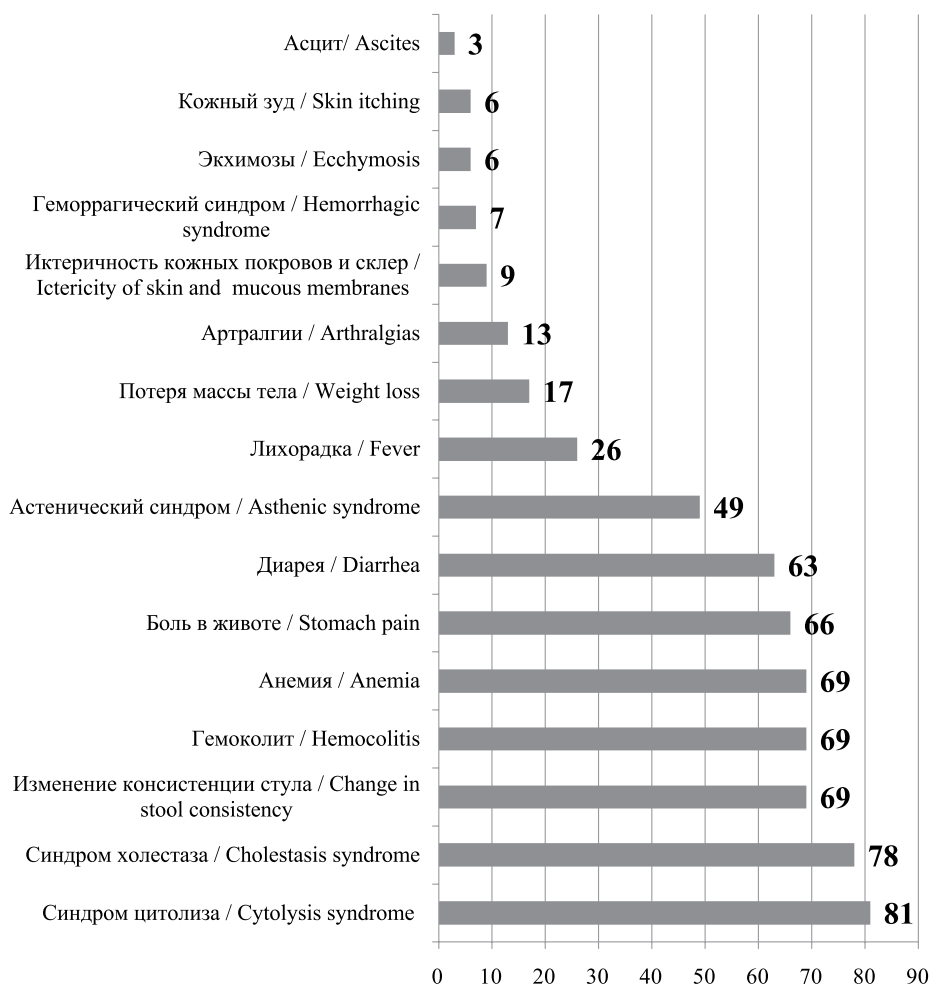


Рис. 2. Особенности клиничко-лабораторных проявлений у пациентов ОГ ($n = 84$) при первичной госпитализации.

Fig. 2. Features of clinical and laboratory manifestations in patients of the main group ($n = 84$) during first hospitalization.

Таблица 3 / Table 3

Изменения лабораторных показателей у больных ОГ и ГС,
Me [Q₁; Q₃]
Changes in laboratory parameters in patients of the main group
and the comparison group, Me [Q₁; Q₃]

Показатель Index	ОГ Main group (n = 84)	ГС Comparison group (n = 79)	<i>p</i> _{М-У}
Тромбоциты, × 10 ⁹ Platelets, × 10 ⁹	318.0 [231.0; 414.0]	415.5 [295.0; 542.0]	0.002
Нейтрофилы, × 10 ⁹ Neutrophils, × 10 ⁹	3.56 [2.48; 4.87]	4.81 [3.23; 6.52]	0.016
IgG, г/л IgG, g/L	16.33 [13.27; 20.61]	10.69 [7.62; 13.43]	< 0.001
IgM, г/л IgM, g/L	1.37 [1.02; 2.07]	0.99 [0.79; 1.27]	< 0.001
СРБ, г/л CRP, g/L	1.22 [1.00; 5.74]	1.69 [1.0; 18.0]	0.019
АЛТ, Ед/л ALT, U/L	56.3 [23.78; 121.85]	12.7 [8.5; 18.5]	< 0.001
АСТ, Ед/л AST, U/L	51.35 [32.45; 104.6]	23.8 [17.7; 28.8]	< 0.001
Общий белок, г/л Total protein, g/L	76.0 [73.04; 81.11]	69.22 [66.26; 72.62]	< 0.001
Альбумин, г/л Albumin, g/L	39.3 [36.0; 42.75]	37.75 [32.8; 41.0]	0.042
Билирубин общий, мкмоль/л Total bilirubin, μmol/L	11.4 [7.85; 16.3]	7.4 [5.0; 10.8]	< 0.001
Билирубин прямой, мкмоль/л Direct bilirubin, μmol/L	2.49 [1.69; 4.42]	1.30 [1.01; 1.68]	< 0.001
ГГТ, ЕД/л GGT, U/L	58.12 [23.0; 156.4]	10.85 [9.6; 15.9]	< 0.001
ЩФ, ЕД/л Alkaline phosphatase, U/L	214.0 [141.5; 361.0]	108.0 [88.0; 130.0]	< 0.001
Ферритин, мкг/л Ferritin, mcg/L	15.73 [8.29; 38.22]	32.2 [12.3; 75.5]	0.019
Активированное частичное тромбопластиновое время, с Activated partial thromboplastin time, sec	34.2 [32.2; 36.6]	32.2 [30.3; 35.1]	0.004
ТВ, с Thrombin time, sec	16.85 [15.9; 18.2]	16.0 [15.2; 16.8]	0.001
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	3.12 [2.59; 3.9]	3.52 [2.97; 4.91]	0.012

Примечание. Здесь и в табл. 6 шрифтом выделены достоверные значения.

Note. Here and in Table 6, reliable values are highlighted in font.

и более аутоантител: ANCA+ACSA — у 3 детей, ASCA+ASMA — у 1, anti-LKM1+ASMA — у 1, ASCA+ANA — у 1, ANCA+ASMA — у 1, ANA+anti-LKM1+AMA — у 1 ребёнка.

Эхографические изменения органов брюшной полости у детей с фенотипом ГБП+ВЗК

У больных ОГ гепатомегалия была выявлена у 47 (56%) пациентов, а у 37 (44%) детей размеры печени на-

ходились в пределах нормы. Неоднородность и гиперэхогенность паренхимы печени отмечена у 67 (79,8%) детей, изменения отсутствовали у 17 (20,2%). Спленомегалия выявлена у 31 (36,9%) пациента, размеры селезёнки были нормальными у 51 (60,7%) ребёнка, у 2 (2,4%) детей выполнена спленэктомия.

Данные о стадиях фиброза печени у детей с ГБП+ВЗК, выявленных по данным ТЭП, характеризовались тем, что в равной степени были диагностированы умеренный фиброз и цирроз, а также выраженный фиброз и его отсутствие. При этом часто цирроз печени был исходом течения ПСХ (55,6%) и АИГ (16,7%). Такое соотношение связано с тем, что 5 (27,8%) из 18 пациентов с ЦП имели overlap-синдром: ПСХ+АИГ — 4 (22,2%), АИГ+АИХ — 1 (5,6%) пациент.

Учитывая, что число пациентов со стадиями фиброза печени F1 и F3 оказалось недостаточным для дальнейшей статистической обработки, больные были распределены следующим образом: пациенты со стадией F0 — 17, F1–2 — 23, F3–4 — 27. Показатели ТЭП у этих детей существенно различались ($p_{к-у} = 0,000$) и составили: 4,8 [3,9; 5,2], 7,8 [6,6; 8,5] и 15,6 [12,3; 22,35] кПа соответственно.

Показатели клинического анализа крови и коагулограммы не имели значимых различий у пациентов с различными стадиями фиброза печени, однако были выявлены определённые изменения биохимических показателей крови (табл. 6).

По мере прогрессирования фиброза печени у больных ОГ существенно увеличивались сывороточные концентрации АЛТ и АСТ, что свидетельствует о повышении активности гепатита; повышение уровня ГГТ и прямого билирубина доказывает нарастание выраженности синдрома холестаза.

Обсуждение

Частота аутоиммунной ГБП у больных с ВЗК составила 10,2%. При этом среди ГБП в 64,3% случаев был диагностирован ПСХ, который сочетался преимущественно с ЯК. ПСХ является частым и серьёзным осложнением ВЗК как у взрослых, так и у детей, и его распространённость при ЯК составляет 2,4–7,5%, что чаще, чем при БК. Выявлено также, что у 84% из 52 детей с ПСХ отмечалось течение ВЗК с преобладанием ЯК (89%) по сравнению с БК (11%) [24–26].

Другим часто встречающимся аутоиммунным поражением печени, сочетающимся с ВЗК, по нашим данным, является АИГ (8,3%). Ранее было отмечено, что частота АИГ при ВЗК составляет 0,6–1,6%, а согласно другим данным — лишь 0,3% [11,24]. У 18% детей с АИГ было диагностировано ВЗК [27, 28]. По нашим данным, в структуре overlap-синдрома в 15,5% случаев выявлялось сочетание АИГ+ПСХ, которое отмечалось исключительно у пациентов с ЯК. У больных ЯК это действительно самая частая форма overlap-синдрома, она выявлена у 10% пациентов [3, 29]. Обнаружено также, что внекишечные проявления определялись до первоначальной верификации ВЗК у 30% больных [30]. Однако нами получены иные результаты. Так, у 61,9% пациентов манифестация начиналась с симптомов поражения кишечника и лишь у 16,7% больных дебют характеризовался внекишечными проявлениями,

Таблица 4 / Table 4

Спектр выявленных аутоантител у пациентов ОГ, абс. (%)
Spectrum of detected autoantibodies in patients of the main group, abs. (%)

Результат Results	ANCA (n = 51)	ASMA (n = 53)	ASCA (n = 60)	ANA (n = 63)	Anti-LKM1 (n = 63)	AMA (n = 52)
Положительные Positive	12 (23.5)	8 (15.1)	5 (8.3)	5 (7.9)	2 (3.2)	1 (1.9)
Отрицательные Negative	39 (76.5)	45 (84.9)	55 (91.7)	58 (92.1)	61 (96.8)	51 (98.1)

Таблица 5 / Table 5

Аутоантитела при различных формах ГБП у пациентов ОГ, абс. (%)
Autoantibodies in various forms of hepatobiliary pathology in patients of the main group, abs. (%)

Форма ГБП HBP form	ANCA (n = 12)	ASCA (n = 5)	ANA (n = 5)	Anti-LKM1 (n = 2)	ASMA (n = 8)	AMA (n = 1)
АИГ / AIN	4 (25.0)	1 (20.0)	5 (100.0)	2 (100.0)	2 (25.0)	1 (100.0)
ПСХ / PSC	9 (75.0)	4 (80.0)	3 (60.0)	2 (100.0)	7 (87.5)	1 (100.0)
АИХ / AIC	2 (16.7)	1 (20.0)	1 (20.0)	0	1 (12.5)	0
Overlap-синдром Overlap-syndrome	3 (25.0)	1 (20.0)	4 (80.0)	2 (100.0)	2 (25.0)	1 (100.0)

Таблица 6 / Table 6

Изменения лабораторных показателей у больных ОГ при различных стадиях фиброза печени, Ме [Q₁; Q₃]
Changes in laboratory parameters in patients of the main group at various stages of liver fibrosis, Me [Q₁; Q₃]

Показатель Index	Стадия фиброза по шкале METAVIR Fibrosis stage according to METAVIR scale			P _{к-у} p
	F0 (n = 13)	F1–2 (n = 22)	F3–4 (n = 28)	
АЛТ, ЕД/л ALT, U/L	23.60 [14.80; 29.20]	73.35 [34.50; 150.15]	69.55 [22.78; 164.60]	0.002 $p_{0-1/2} = 0.004$ $p_{0-3/4} = 0.007$ $p_{3/4-1/2} = 1.00$
АСТ, ЕД/л AST, U/L	36.00 [32.89; 39.20]	61.90 [36.98; 111.50]	64.55 [34.95; 118.47]	0.034 $p_{0-1/2} = 0.074$ $p_{0-3/4} = 0.041$ $p_{1/2-3/4} = 1.0$
ГГТ, ЕД/л GGT, U/L	29.10 [19.80; 42.94]	81.11 [33.25; 174.15]	105.85 [40.99; 221.55]	0.026 $p_{0-1/2} = 0.115$ $p_{0-3/4} = 0.023$ $p_{1/2-3/4} = 1.0$
ЩФ, ЕД/л Alkaline phosphatase, U/L	141.00 [119.00; 276.00]	255.00 [192.00; 380.00]	215.50 [153.25; 404.10]	0.149
Прямой билирубин, мкмоль/л Direct bilirubin, μmol/L	1.68 [1.16; 4.24]	1.90 [1.50; 2.78]	3.50 [2.08; 6.48]	0.009 $p_{0-1/2} = 1.0$ $p_{0-3/4} = 0.088$ $p_{1/2-3/4} = 0.014$
Общий белок, г/л Total protein, g/L	74.00 [73.30; 77.21]	77.80 [74.31; 81.16]	76.60 [70.81; 81.87]	0.579
IgG, г/л Ig G, g/L	13.87 [12.93; 19.63]	15.62 [13.57; 20.39]	18.59 [14.46; 22.92]	0.294

как изолированными, так и в сочетании с поражением кишечника и ГБС. Средний возраст верификации диагноза аутоиммунной ГБП в группе ГБП+ВЗК составил 12 лет 8 мес, а ВЗК — 11 лет 7 мес, а у больных с изолированным ВЗК возраст дебюта кишечной симптоматики — 10 лет 4 мес. Сходный возрастной диапазон был описан ранее [31].

Вместе с тем нами были установлены высокие показатели клинической активности у больных с изолированным ВЗК, чем у пациентов с фенотипом ГБП+ВЗК: по шкале PUCAI — 27,5 балла против 15 и по шкале PCDAI — 30 баллов против 10 соответственно. Повышение сывороточных концентраций трансаминаз у

больных ВЗК выявлялось у 30% взрослых. Аналогичную частоту предполагают и у детей, однако точных данных пока не получено [31]. Среди часто выявляемых изменений отмечается повышение сывороточной концентрации АЛТ, что, вероятно, обусловлено высокой частотой её определения по сравнению, например, с ГГТ. При этом установлено, что оценка содержания ГГТ в сыворотке крови особенно полезна для выявления ПСХ и обладает чувствительностью 99% и специфичностью 77% [32].

В нашей работе были определены высокие показатели маркеров цитолиза (АЛТ, АСТ) и холестаза (общий и прямой билирубин, ГГТ) у детей с ГБП+ВЗК, у 28

больных отмечалось их сочетание. Иммуные изменения были более выражены у больных при ГБП+ВЗК, что обусловлено течением двух иммуноопосредованных заболеваний. Установленные нами изменения гемостаза у пациентов с ГБП+ВЗК обусловлены как нарушением белково-синтетической функции печени, так и активным течением ВЗК [33].

Несмотря на то, что известные аутоантитела не являются специфичными для конкретного заболевания, их определение является важным для диагностики аутоиммунных форм ГБП, однако нужно учитывать, что у 10–15% больных может выявляться «серонегативный» вариант течения патологии [34, 35]. При ПСХ с частотой 23–88% выявляют ANCA, в то время как при АИГ чаще отмечаются положительные титры ANA, anti-SMA или anti-LKM1 [36–40]. Нами показано, что примерно с одинаковой частотой при ПСХ выявлены положительные ASCA (80%) и ANCA (75%) антитела. При АИГ в 100% случаев обнаруживали ANA и anti-LKM, при этом anti-SMA не были определены ни в одном случае.

Что касается данных ультразвукового исследования в диагностике аутоиммунных заболеваний печени, то характерных особенностей для конкретной формы патологии нами не выявлено, однако данный метод играет важную роль в определении осложнений. Особенности эхографической картины варьировали в зависимости от тяжести заболевания, начиная от нормальной структуры паренхимы печени и заканчивая грубыми изменениями с формированием узлов и перераспределением объема печени [41, 42]. Больные с сочетанием ГБП+ВЗК в 56% случаев имели гепатомегалию, а в 36,9% — спленомегалию. Неоднородность и гиперэхогенность паренхимы печени была отмечена у 20,2% пациентов, что свидетельствовало о прогрессирующих структурных изменениях органа.

Учитывая, что использование биопсии печени для мониторинга прогрессирования заболевания нецелесообразно в связи с её инвазивностью и осложнениями, мы применяли ТЭП для неинвазивного определения плотности печени и прогнозирования стадий фиброза у пациентов с ГБП [43]. При этом было установлено, что среди всех пациентов с ГБП+ВЗК в равной степени (28,6%) был выявлен умеренный фиброз и цирроз, отсутствие фиброза — в 20,6%, умеренный фиброз — в 15,9% случаев, слабый фиброз — 6,3%. Цирроз печени в 55,6% случаев являлся исходом течения ПСХ, а в 16,7% — АИГ, при этом в 27,8% ЦП был связан с течением over-lap-синдрома.

Кроме того, мы выявили, что по мере прогрессирования фиброза печени отмечалось значимое повышение уровня сывороточных маркеров цитолиза (АЛТ, АСТ) и холестаза (ГГТ, прямой билирубин), что указывает на нарушения функции печени при прогрессирующем течении хронического заболевания печени.

Таким образом, верификация диагноза ГБП+ВЗК должна складываться из комплексного обследования пациента с учётом клинических, лабораторных и инструментальных данных. Только комплексный подход позволяет своевременно верифицировать сочетание ГБП+ВЗК у детей, выявить его осложнения и оптимизировать терапию.

Литература

(п.п. 1–22; 24–35; 38–40; 43 см. References)

23. Дворяковский И.В., ред. *Ультразвуковая анатомия здорового ребенка*. М.: Фирма СТРОМ; 2009.
36. Никитин А.В., Волюнец Г.В. Склерозирующий холангит и воспалительные заболевания кишечника: что первично? *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021; 66(1): 39–46. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-1-39-46>
37. Никитин А.В., Волюнец Г.В., Смирнов И.Е., Скворцова Т.А., Потапов А.С., Комарова Н.Л. и др. Дифференциальная диагностика различных типов внутрипеченочного холестаза у детей с хроническими болезнями печени. *Российский педиатрический журнал*. 2016; 19(3): 144–50. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19-3-144-150>
41. Ивлева С.А., Дворяковский И.В., Смирнов И.Е. Современные неинвазивные методы диагностики фиброза печени у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2017; 20(5): 300–6. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20-5-300-306>
42. Фисенко А.П., Смирнов И.Е. Молекулярная диагностика фиброза при диффузных болезнях печени. *Российский педиатрический журнал*. 2019; 22(2): 106–15. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-2-106-115>

References

1. Guan Q. A comprehensive review and update on the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *J. Immunol. Res.* 2019; 2019: 7247238. <https://doi.org/10.1155/2019/7247238>
2. Marotto D., Atzeni F., Ardizzone S., Monteleone G., Giorgi V., Sarzi-Puttini P. Extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *Pharmacol. Res.* 2020; 161: 105206. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105206>
3. DeFilippis E.M., Kumar S. Clinical presentation and outcomes of autoimmune hepatitis in inflammatory bowel disease. *Dig. Dis. Sci.* 2015; 60(10): 2873–80. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3699-4>
4. Palmela C., Peerani F., Castaneda D., Torres J., Itzkowitz S.H. Inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis: a review of the phenotype and associated specific features. *Gut. Liver*. 2018; 12(1): 17–29. <https://doi.org/10.5009/gnl16510>
5. Núñez F.P., Quera P.R., Gomollón F. Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: Intestine-liver interrelation. Colangitis esclerosante primaria y enfermedad inflamatoria intestinal: interrelación intestino-hígado. *Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 42(5): 316–25. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2019.02.004>
6. de Vries A.B., Janse M., Blokzijl H., Weersma R.K. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21(6): 1956–71. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i6.1956>
7. de Krijger M., Wildenberg M.E., de Jonge W.J., Ponsioen C.Y. Return to sender: Lymphocyte trafficking mechanisms as contributors to primary sclerosing cholangitis. *J. Hepatol.* 2019; 71(3): 603–15. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.05.006>
8. Halling M.L., Kjeldsen J., Knudsen T., Nielsen J., Hansen L.K. Patients with inflammatory bowel disease have increased risk of autoimmune and inflammatory diseases. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23(33): 6137–46. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i33.6137>
9. Gulamhusein A.F., Juran B.D., Lazaridis K.N. Genome-wide association studies in primary biliary cirrhosis. *Semin. Liver. Dis.* 2015; 35(4): 392–401. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1567831>
10. Shi T., Zhang T., Zhang L., Yang Y., Zhang H., Zhang F. The distribution and the fibrotic role of elevated inflammatory Th17 cells in patients with primary biliary cirrhosis. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(44): e1888. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001888>
11. Keskin O., Idilman R. Sequential development of acute autoimmune hepatitis may lead to a serious clinical picture in primary biliary cirrhosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 27(10): 1228–9. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000417>
12. Pinto C., Lagos I., Brahm J. Sequential overlap syndrome: Clinical characteristics of 10 patients. *Ann. Hepatol.* 2018; 17: 1123–4.
13. Lunder A.K., Hov J.R., Borthne A., Gleditsch J., Johannsen G., Tveit K., et al. Prevalence of sclerosing cholangitis detected by magnetic resonance cholangiography in patients with long-term inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2016; 151(4): 660–9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.06.021>

14. Belle A., Laurent V., Pouillon L., Baumann C., Orry X., Lopez A., et al. Systematic screening for primary sclerosing cholangitis with magnetic resonance cholangiography in inflammatory bowel disease. *Dig. Liver Dis.* 2018; 50(10): 1012–8. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.06.024>
15. Eksteen B., Heatherington J., Oshiomogbo J., Panaccione R., Kaplan G., Ghosh S. Efficacy and safety of induction dosing of vedolizumab for reducing biliary inflammation in primary sclerosing cholangitis (PSC) in individuals with inflammatory bowel disease. *J. Hepatol.* 2016; 64(2S): S199. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(16\)01707-4](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(16)01707-4)
16. Caron B., Peyrin-Biroulet L., Pariente B., Bouhnik Y., Seksik P., Bouguen G., et al. Vedolizumab therapy is ineffective for primary sclerosing cholangitis in patients with inflammatory bowel disease: a GETAID multicentre cohort study. *J. Crohns Colitis.* 2019; 13(10): 1239–47. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz088>
17. Lynch K.D., Chapman R.W., Keshav S., Montano-Loza A.J., Mason A.L., Kremer A.E., et al. Effects of Vedolizumab in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel diseases. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 18(1): 179–87.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.05.013>
18. Christensen B., Micic D., Gibson P.R., Yarur A., Bellaguarda E., Corsello P., et al. Vedolizumab in patients with concurrent primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease does not improve liver biochemistry but is safe and effective for the bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018; 47(6): 753–62. <https://doi.org/10.1111/apt.14525>
19. Honap S., Sticova E., Theocharidou E., Berry P., Irving P.M., Samaonet M.A., et al. Vedolizumab-associated drug-induced liver injury: a case series. *Inflamm. Bowel Dis.* 2021; 27(3): 32–4. <https://doi.org/10.1093/ibd/izaa286>
20. Maaser C., Sturm A., Vavricka S.R., Kucharzik T., Fiorino G., Annesse V., et al. ECCO-ESGAR guideline for diagnostic assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J. Crohns Colitis.* 2019; 13(2): 144–64. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy113>
21. Turner D., Hyams J., Markowitz J., Lerer T., Mack D.R., Evans J., et al. Appraisal of the pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI). *Inflamm. Bowel Dis.* 2009; 15(8): 1218–23. <https://doi.org/10.1002/IBD.20867>
22. Turner D., Levine A., Walters T.D., Focht G., Otley A., López V.N., et al. Which PCDAI version best reflects intestinal inflammation in pediatric Crohn disease? *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017; 64(2): 254–60. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001227>
23. Dvoryakovskiy I.V., ed. *Ultrasound Anatomy of a Healthy Child [Ultrazvukovaya anatomiya zdorovogo rebenka]*. Moscow: Firma STROM; 2009. (in Russian)
24. Jang H.J., Kang B., Choe B.H. The difference in extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease for children and adults. *Transl. Pediatr.* 2019; 8(1): 4–15. <https://doi.org/10.21037/tp.2019.01.06>
25. Faubion W.A. Jr., Loftus E.V., Sandborn W.J., Freese D.K., Perrault J. Pediatric “PSC-IBD”: a descriptive report of associated inflammatory bowel disease among pediatric patients with PSC. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2001; 33(3): 296–300. <https://doi.org/10.1097/00005176-200109000-00013>
26. Yoon J., Oh S.H., Kim H.J., Park S.H., Ye B.D., Yang S.K., et al. Primary sclerosing cholangitis with inflammatory bowel disease in Korean children. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2015; 18(4): 268–75. <https://doi.org/10.5223/pghn.2015.18.4.268>
27. Kucharska M., Daniluk U., Kwiatek-Sredzińska K.A., Wasilewska N., Filimoniuk A., Jakimiec P., et al. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease in children. *Clin. Exp. Hepatol.* 2019; 5(3): 203–9. <https://doi.org/10.5114/ceh.2019.87632>
28. Gregorio G.V., Portmann B., Karani J., Harrison P., Donaldson P.T., Vergani D., et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology.* 2001; 33(3): 544–53. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.22131>
29. Agrawal M., Kim E.S., Colombel J.F. JAK inhibitors safety in ulcerative colitis: practical implications. *J. Crohns Colitis.* 2020; 14(Suppl. 2): 755–60. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa017>
30. Greuter T., Bertoldo F., Rechner R., Straumann A., Biedermann L., Zeitl J., et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease: prevalence, presentation, and anti-TNF treatment. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017; 65(2): 200–6. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001455>
31. Daniluk U., Kwiatek-Sredzińska K., Jakimiec P., Daniluk J., Czajkowska A., Lebensztejn D.M. Liver pathology in children with diagnosed inflammatory bowel disease—a single center experience. *J. Clin. Med.* 2021; 10(22): 5359. <https://doi.org/10.3390/jcm10225359>
32. Valentino P.L., Feldman B.M., Walters T.D., Griffiths A.M., Ling S.C., Pullenayegum E.M., et al. Abnormal liver biochemistry is common in pediatric inflammatory bowel disease: prevalence and associations. *Inflamm. Bowel Dis.* 2015; 21(12): 2848–56. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000558>
33. Pluskota C.A., Subhan A., Korkor S., Landsman M., Wolfe M.M. Disseminated intravascular coagulopathy and newly diagnosed ulcerative colitis, a rare but serious complication: a case report. *Am. J. Gastroenterol.* 2017; 112(1): 1092.
34. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 2015; 63(4): 971–1004. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.030>
35. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J. Hepatol.* 2017; 67(1): 145–72. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>
36. Nikitin A.V., Volynets G.V. Sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: which comes first? *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2021; 66(1): 39–46. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-1-39-46> (in Russian)
37. Nikitin A.V., Volynets G.V., Smirnov I.E., Skvortsova T.A., Potapov A.S., Komarova N.L., et al. Differential diagnosis of various types of intrahepatic cholestasis in children with chronic liver diseases. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2016; 19(3): 144–50. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2016-19-3-144-150> (in Russian)
38. Sebode M., Weiler-Normann C., Liwinski T., Schramm C. Autoantibodies in autoimmune liver disease—clinical and diagnostic relevance. *Front. Immunol.* 2018; 9: 609. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00609>
39. Malik N., Venkatesh S.K. Imaging of autoimmune hepatitis and overlap syndromes. *Abdom. Radiol. (NY).* 2017; 42(1): 19–27. <https://doi.org/10.1007/s00261-016-1019-x>
40. Liberal R., Grant C.R., Longhi M.S., Mieli-Vergani G., Vergani D. Diagnostic criteria of autoimmune hepatitis. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13(4-5): 435–40. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.11.009>
41. Ivleva S.A., Dvoryakovskiy I.V., Smirnov I.E. Modern non-invasive methods of diagnostics of liver fibrosis in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2017; 20(5): 300–6. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20-5-300-306> (in Russian)
42. Fisenko A.P., Smirnov I.E. Molecular diagnosis of fibrosis in diffuse liver diseases. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2019; 22(2): 106–15. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-2-106-115> (in Russian)
43. Singh S., Venkatesh S.K., Wang Z., Miller F.H., Motosugi U., Low R.N., et al. Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 13(3): 440–51.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.09.046>

Сведения об авторах:

Сурков Андрей Николаевич, доктор мед. наук, проф., каф. факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, surkov@gastrockb.ru; **Потанов Александр Сергеевич**, доктор мед. наук, проф., зав. гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой, гл. науч. сотр. лаб. новых технологий диагностики и лечения болезней детского возраста ФГАОУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, arotap@mail.ru; **Мовсисян Гоар Борисовна**, канд. мед. наук, врач-педиатр гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой ФГАОУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, gongurik@mail.ru; **Черников Владислав Владимирович**, канд. мед. наук, начальник методического аккредитационно-симуляционного центра ФГАОУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, chernikov@nczd.ru