

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

УДК 616.36-004

Усольцева О.В.<sup>1</sup>, Сурков А.Н.<sup>1</sup>, Мовсисян Г.Б.<sup>1</sup>, Кулебина Е.А.<sup>1</sup>, Симерзина С.А.<sup>1</sup>, Потапов А.С.<sup>1</sup>,  
Лохматов М.М.<sup>1,2</sup>

## Первичный склерозирующий холангит у детей с воспалительными заболеваниями кишечника

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

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

**Актуальность.** Особенности дебюта первичного склерозирующего холангита (ПСХ) при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) у детей, частота выявления маркеров цитолиза и холестаза, характер поражений гепатобилиарной системы и изменений эндоскопической картины изучены недостаточно. **Цель работы** — определить особенности течения ПСХ при ВЗК у детей.

**Материалы и методы.** Комплексно обследованы 54 ребёнка с ПСХ+ВЗК (основная группа) и 79 больных с изолированными формами ВЗК: язвенным колитом (ЯК) или болезнью Крона (БК) (группа сравнения).

**Результаты.** Сочетание ПСХ+ЯК было выявлено у 48 больных с преобладанием мальчиков. Самыми частыми проявлениями ПСХ в дебюте заболевания у детей с сочетанием ПСХ+ВЗК были диарея, абдоминальный болевой синдром, синдромы цитолиза и холестаза, гемоколит. У детей с ПСХ+ВЗК по сравнению с больными ВЗК отмечалось значимое увеличение сывороточных концентраций аланин- и аспартатаминотрансферазы, общего белка, свидетельствующее о нарастании активности гепатита; уровень  $\gamma$ -глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы и прямого билирубина указывал на нарастание выраженности синдрома холестаза; IgG — на выраженность мезенхимально-воспалительного синдрома при поражениях печени. При эндоскопии у этих больных был выявлен панколит с выраженным вовлечением правых отделов толстой кишки или изолированный проктит, а у пациентов с ПСХ+БК чаще отмечался илеоколит. Индексы PUCAI ( $p < 0,001$ ) и PCDAI ( $p = 0,027$ ) были существенно уменьшены у больных с ПСХ+ВЗК, чем при изолированном течении ВЗК. При МРТ органов брюшной полости и МР-холангиопанкреатографии у больных с сочетанием ПСХ+ВЗК характерными проявлениями были неоднородность паренхимы печени, неровность внутри- и внепеченочных желчных протоков, наличие участков расширения и сужения их диаметра.

**Выводы.** Дебют ПСХ у больных с фенотипом ПСХ+ВЗК у детей проявляется преимущественно кишечной симптоматикой, чаще представлен ЯК с вовлечением правых отделов кишечника преимущественно у мальчиков и меньшим индексом активности по сравнению с изолированным течением ВЗК в сочетании с лабораторными синдромами и холестазом.

**Ключевые слова:** дети; первичный склерозирующий холангит; воспалительные заболевания кишечника; цирроз печени; фиброз печени

**Для цитирования:** Усольцева О.В., Сурков А.Н., Мовсисян Г.Б., Кулебина Е.А., Симерзина С.А., Потапов А.С., Лохматов М.М. Первичный склерозирующий холангит у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. *Российский педиатрический журнал*. 2021; 24(6): 395–404. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-6-395-404>

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

**Участие авторов:** Усольцева О.В., Сурков А.Н., Мовсисян Г.Б. — концепция и дизайн исследования, написание текста; Усольцева О.В., Мовсисян Г.Б., Кулебина Е.А., Симерзина С.А. — сбор и обработка материала; Усольцева О.В., Мовсисян Г.Б. — статистическая обработка; Сурков А.Н., Мовсисян Г.Б., Потапов А.С., Лохматов М.М. — редактирование. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — Усольцева О.В., Сурков А.Н., Мовсисян Г.Б.

**Информированное согласие.** От родителей пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании.

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 29.11.2021  
Принята к печати 17.12.2021  
Опубликована 29.12.2021

Olga V. Usoltseva<sup>1</sup>, Andrey N. Surkov<sup>1</sup>, Goar B. Movsisyan<sup>1</sup>, Elena A. Kulebina<sup>1</sup>, Svetlana A. Simersina<sup>1</sup>,  
Alexander S. Potapov<sup>1</sup>, Maksim M. Likhmatov<sup>1,2</sup>

## Primary sclerosing cholangitis in children with inflammatory bowel disease

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

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

**Introduction.** Currently, in pediatric practice, there are no clear data on the features of the onset of primary sclerosing cholangitis (PSC) in inflammatory bowel diseases (IBD), the frequency of detection of markers of cytolysis and cholestasis, the nature of the lesion of the hepatobiliary system and changes in the endoscopic picture. **Purpose:** assessment of clinical, laboratory, and instrumental features of PSC course in IBD children (PSC+IBD).

**Materials and methods.** For the period 2015–2021, a comprehensive examination of 54 children with PSC+IBD (main group) and 79 patients with isolated IBD (comparison group): ulcerative colitis (UC) or Crohn's disease (CD) was carried out.

**Results.** In 54 children of the main group, the combination of PSC+UC was detected in 48 (88.9%) patients with a predominance of boys. At the onset of the disease, the most frequent manifestations in children with PSC+IBD were diarrhea, abdominal pain

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

syndrome, cytolysis and cholestasis syndromes, and hemocolitis. In children with PSC+IBD, compared with patients with IBD, there was a statistically significant increase in serum concentrations of ALT, AST and total protein, indicating an increase in hepatitis activity; GGT, alkaline phosphatase and direct bilirubin — about an increase in the severity of cholestasis syndrome; IgG — as a marker of the severity of mesenchymal-inflammatory syndrome in the framework of liver damage. According to the endoscopic data, with PSC+UC, pancolitis with more pronounced involvement of the right colon or isolated proctitis prevails, and with PSC+CD, ileocolitis is more common. Indices PUCAI ( $p < 0.001$ ) and PCDAI ( $p = 0.027$ ) were statistically significantly lower in the PSC+IBD group than in the isolated IBD. According to the data of transient liver elastometry, no statistically significant difference was obtained between the medians of the parameters of the biochemical blood test at different stages of fibrosis. According to the results of magnetic resonance imaging of the abdominal organs and MR-cholangiopancreatography, the most characteristic changes in PSC+IBD are heterogeneity of the liver parenchyma, unevenness of the intra- and extrahepatic bile ducts, the presence of areas of expansion and narrowing of their diameter.

**Conclusions.** The phenotype of PSC+IBD in children is manifested mainly by intestinal symptoms, more often UC with involvement of the right parts of the intestine in boys and a lower activity index than the isolated course of IBD, in combination with laboratory syndromes and cholestasis.

**Keywords:** children; primary sclerosing cholangitis; inflammatory bowel disease; liver cirrhosis; liver fibrosis

**For citation:** Usoltseva O.V., Surkov A.N., Movsisyan G.B., Kulebina E.A., Simersina S.A., Potapov A.S., Lokhmatov M.M. Primary sclerosing cholangitis in children with inflammatory bowel disease. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2021; 24(6): 395–404. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-6-395-404>

**For correspondence:** Olga V. Usoltseva, postgraduate student, paediatrician of the gastroenterological department with the hepatology group of the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation, [usoltseva.olga93@gmail.com](mailto:usoltseva.olga93@gmail.com)

**Contribution:** Usoltseva O.V., Surkov A.N., Movsisyan G.B. — research concept and design, text writing; Usoltseva O.V., Movsisyan G.B., Kulebina E.A., Simersina S.A. — collection and processing of material; Usoltseva O.V., Movsisyan G.B. — statistical processing; Surkov A.N., Movsisyan G.B., Potapov A.S., Lokhmatov M.M. — editing. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article — all co-authors.

#### Information about the authors:

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

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

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

Kulebina E.A., <https://orcid.org/0000-0001-9798-9617>

Simersina S.A., <https://orcid.org/0000-0003-0292-1412>

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

Lokhmatov M.M., <https://orcid.org/0000-0002-8305-7592>

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

**Acknowledgement.** The study had no sponsorship.

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

Received: November 29, 2021

Accepted: December 17, 2021

Published: December 29, 2021

**В**оспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — группа хронических форм патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включающая болезнь Крона (БК), язвенный колит (ЯК) и недифференцированный колит, характеризующиеся хроническим прогрессирующим течением [1]. При ЯК ведущим является рецидивирующее поражение толстой кишки, а при БК происходит трансмуральное, сегментарное, гранулематозное воспаление с возможным вовлечением всех отделов ЖКТ и развитием местных и системных осложнений [2]. Эти формы патологии являются многофакторными, среди факторов риска выделяют наследственную предрасположенность, дефекты эпителиального барьера, иммунную дисрегуляцию и негативное влияние окружающей среды [3].

Заболеваемость ВЗК растёт во всем мире, подтвержденный диагноз этой патологии имеют около 5 млн человек [4]. Около 25% случаев ВЗК диагностируют у детей до 18 лет [4, 5].

Клиническая картина ВЗК у детей полиморфна и включает абдоминальный болевой синдром, диарею, гемоколит, лихорадку, потерю массы тела, что зачастую приводит к гиподиагностике и установке ошибочных диагнозов, таких как инфекционный колит или синдром раздражённого кишечника [5]. Пораже-

ние гепатобилиарной системы (ГБС) — распространённое внекишечное проявление ВЗК, чаще при ЯК. Вовлечённость печени и желчевыводящих путей у таких больных колеблется от 6 до 47%, причём поражение ГБС может дебютировать в любой период течения ВЗК и может быть связано как с формированием патологии ГБС, так и с применением лекарственных средств, используемых для терапии ВЗК и обладающих гепатотоксичностью, которая выражена у метотрексата [6, 7]. Скрининг на патологию ГБС при ВЗК имеет важное значение, поскольку нередко у таких больных клинически она может протекать бессимптомно, а лабораторные данные остаются нормальными либо их отклонения выявляют случайно [8]. Увеличение сывороточных концентраций печёночных ферментов более 2 норм встречается у 15–30% у пациентов с ВЗК. Преимущественно выявляют повышение активности аланин- (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ). Оценка уровней  $\gamma$ -глутамилтрансферазы (ГГТ) имеет важное значение для диагностики холестаза, однако проводится реже [9]. Хронические болезни печени, в первую очередь ПСХ и аутоиммунный гепатит, наряду с лекарственным гепатитом, тромботическими осложнениями (тромбоз воротной вены), первичным поражением ГБС, не

связанным с ВЗК (например, вирусный гепатит, холелитиаз, IgG4-ассоциированная холангиопатия), являются ведущими в структуре поражений ГБС у детей с БК и ЯК [9–11].

Установлено, что ПСХ — самая распространённая форма патологии ГБС при ВЗК, проявляющаяся как хроническое холестатическое поражение, в основе которого лежат воспаление и прогрессирующий фиброз внутри и/или внепеченочных желчных протоков, с развитием мультифокальных стриктур, вторичного билиарного цирроза печени, портальной гипертензии и печёночной недостаточности. С того момента, как было представлено первое описание связи между склерозирующим холангитом и ВЗК (1965 г.), определены особенности сочетания ВЗК+ПСХ [12]. В настоящее время ПСХ диагностируют у больных ВЗК с возрастающей частотой, хотя данные о распространённости этой патологии ещё не получены. Диагноз ПСХ устанавливают у 2,4–7,5% пациентов с ВЗК, при этом ВЗК при ПСХ встречается в 22–98% случаев. Всё чаще в последние годы говорят об особом фенотипе ВЗК при ПСХ, отличающемся от классических форм ВЗК и предполагающем отдельную нозологическую форму. Клинические и инструментальные изменения при ПСХ+ВЗК достаточно подробно описаны у взрослых больных, а у детей пока нет чётких данных об особенностях дебюта ПСХ при ПСХ+ВЗК, частоте изменений маркеров цитолиза и холестаза, характере поражений ГБС при ВЗК и изменениях эндоскопической картины.

В связи с этим **целью** нашей работы явилось определение клинико-лабораторных и инструментальных особенностей течения ПСХ у детей с ВЗК.

### Материалы и методы

Комплексно обследовано 133 ребенка. Основную группу составили 54 больных с ПСХ+ВЗК в возрасте от 3 лет 5 мес до 17 лет 7 мес с медианой возраста 13 лет 1 мес [7 лет 7 мес; 15 лет 3 мес] (из них 44 мальчика). В группу сравнения были включены 79 детей (из них 44 мальчика) с верифицированным диагнозом ВЗК (ЯК или БК) и отсутствием клинико-лабораторных и инструментальных признаков поражения печени в возрасте от 7 мес до 17 лет, медиана возраста — 11 лет 1 мес [7 лет 2 мес; 13 лет 1 мес].

Проведение работы было одобрено независимым локальным этическим комитетом (протокол № 10 от 19.11.2019). Все больные и их родители подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам проводили клинический и биохимический анализы крови с помощью автоматических анализаторов. Для определения активности течения ВЗК использовали шкалы: Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) — для ЯК и Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) — для БК [13, 14]. У ряда больных определяли содержание специфических аутоантител в сыворотке крови: антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA), антитела к сахаромикетам (ASCA), антиядерные антитела (ANA), антитела к микросомам печени и почек (anti-LKM), антитела к растворимому антигену

печени (anti-SLA), антитела к митохондриям (AMA), антитела к гладкой мускулатуре (ASMA). У всех пациентов иммунохроматографическим методом определяли содержание фекального кальпротектина.

Для анализа выраженности фиброза печени проводили транзитную эластографию печени с использованием системы «FibroScan®502». У всех больных основной группы проводили магнитно-резонансную томографию органов брюшной полости с МР-холангиопанкреатографией с использованием систем «Optima 450w 1,5T», «Signa Explorer 1,5T» («GE Healthcare») однократно при госпитализации. Эзофагогастродуоденоскопию и колоноскопию больным выполняли с помощью соответствующих инструментальных систем «Olympus» и «Pentax». У больных с циррозом печени определяли наличие варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Для анализа протяжённости макроскопических изменений при эндоскопическом исследовании толстой кишки использовали Монреальскую классификацию [15].

Статистическую обработку всех полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ «IBM SPSS Statistics 26» («StatSoft Inc.»). Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

У 48 пациентов основной группы ( $n = 54$ ) диагностировано ПСХ+ЯК и лишь у 6 — ПСХ+БК. Дебют заболевания проявлялся кишечной симптоматикой у 35 больных, а гепатобилиарные и внекишечные симптомы были отмечены лишь у 8 и 7 пациентов соответственно. Сочетание дебюта ПСХ с гепатобилиарной патологией и внекишечными симптомами наблюдалось у 2 пациентов, с поражениями кишечника и внекишечными симптомами — у 2.

Самыми частыми проявлениями дебюта ПСХ у пациентов с ПСХ–ВЗК были диарея, абдоминальный болевой синдром, синдромы цитолиза и холестаза, а также гемоколит (**рис. 1**).

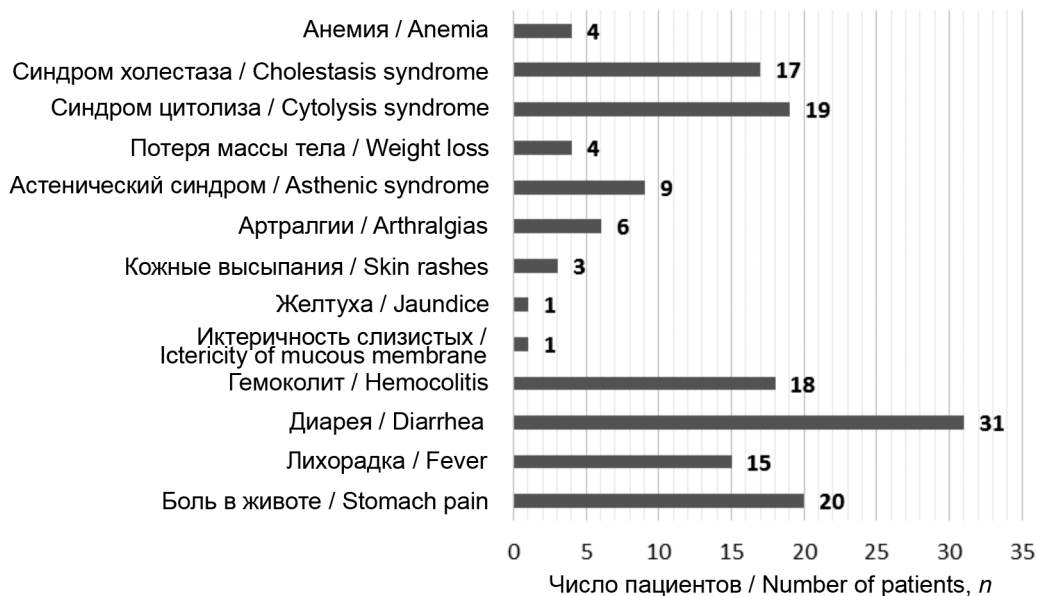
Частыми клинико-лабораторными проявлениями у больных с ПСХ+ВЗК были синдромы цитолиза и холестаза, гемоколит, абдоминальный болевой синдром, диарея и учащение стула, а также анемия (**рис. 2**). В динамике при поздней диагностике и терапии были выявлены клинические проявления холестаза в виде ахоличного стула, потемнения мочи и появления зуда, а также асцит и геморрагический синдром как проявления печёночной недостаточности. При этом наследственная предрасположенность в развитии как ВЗК, так и ПСХ была выявлена у 23 больных (**рис. 3**).

У родственников 1-й и 2-й линий родства нами были выявлены различные формы патологии ЖКТ в 29,6% случаев и ВЗК в 13% случаев, реже отмечалась онкологическая (9,3%) и аутоиммунная (5,6%) патология, хронические болезни печени (3,7%). Среди патологии органов ЖКТ преобладали хронический гастродуоденит ( $n = 7$ ) и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки ( $n = 6$ ), реже — желчнокаменная болезнь ( $n = 3$ ). У родственников, страдавших ВЗК, отмечался исключительно ЯК ( $n = 7$ ), случаев БК не отмечено. Спектр аутоиммунной патологии был представлен ревматоидным артритом

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

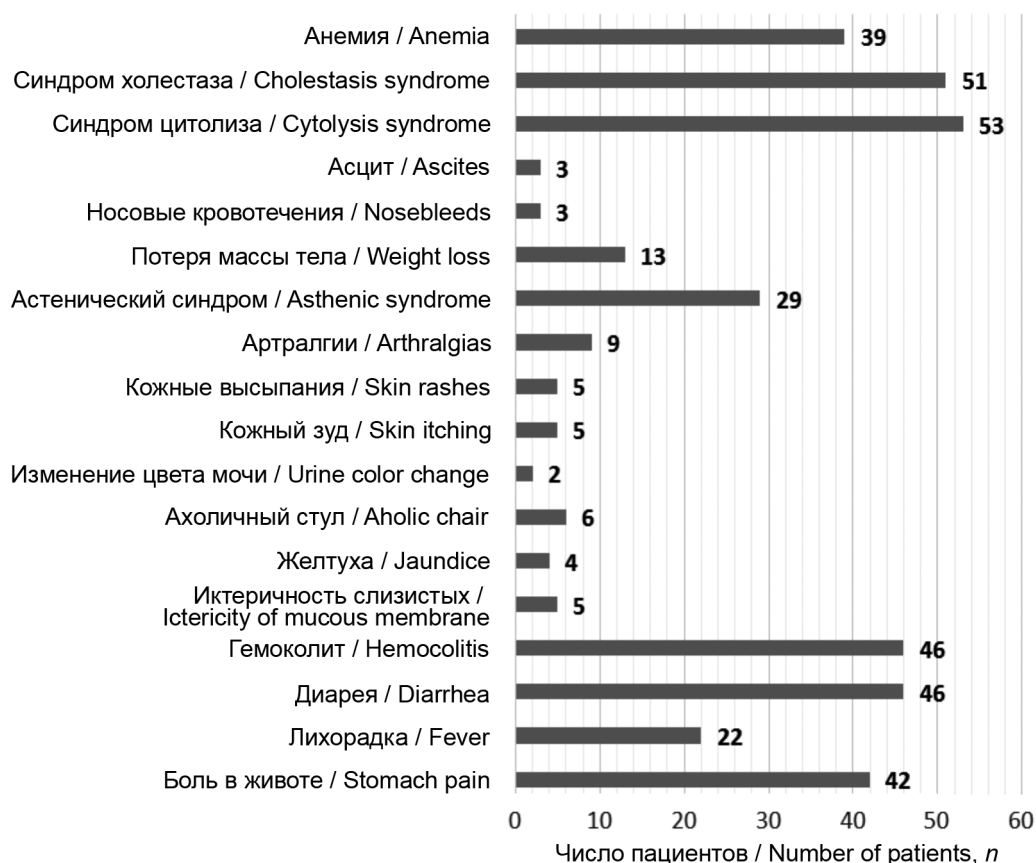
( $n = 1$ ), псориазом ( $n = 1$ ) и аутоиммунным тиреоидитом ( $n = 1$ ). Онкологическая патология включала в себя рак толстой кишки ( $n = 2$ ), желудка ( $n = 1$ ), печени ( $n = 1$ ) и поджелудочной железы ( $n = 1$ ). Среди

хронических болезней печени в 1 случае был определён вирусный гепатит С, в другом — криптогенный гепатит. При этом 8 из 23 больных имели нескольких родственников с отягощённой наследственностью.



**Рис. 1.** Особенности клинико-лабораторных проявлений в дебюте заболевания у пациентов основной группы.

**Fig. 1.** Features of clinical and laboratory manifestations at the onset of the disease in patients of the main group.



**Рис. 2.** Особенности клинико-лабораторных проявлений у больных основной группы при первичной госпитализации.

**Fig. 2.** Features of clinical and laboratory manifestations in patients of the main group during primary hospitalization.

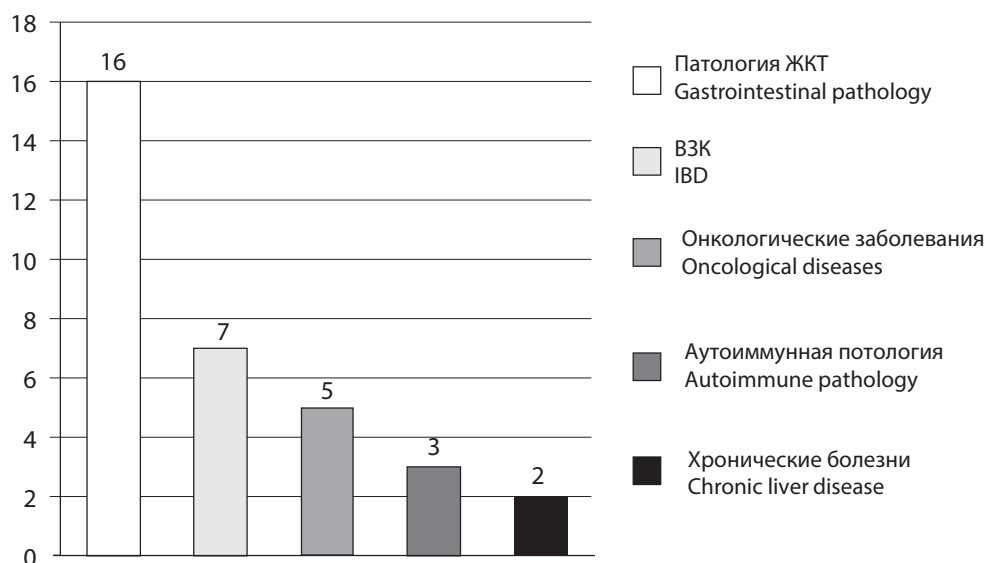


Рис. 3. Отягощенная наследственность у пациентов основной группы.

Fig. 3. Burdened heredity in patients of the main group.

Таблица 1 / Table 1

Особенности некоторых клинико-лабораторных показателей у детей с ВЗК в сочетании или без ПСХ

Features of some clinical and laboratory parameters in children with inflammatory bowel diseases (IBD) or without primary sclerosing cholangitis (PSC)

| Показатель<br>Index                                                                                                                                                                                          | ПСХ+ВЗК / PSC+IBD<br>(n = 54) | ВЗК / IBD<br>(n = 79) | p      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------|--------|
| Активность ЯК по шкале PUCAI, баллы<br>UC activity according to the PUCAI scale, points                                                                                                                      | 15.0<br>[10.0; 21.3]          | 32.5<br>[15.0; 46.3]  | <0.001 |
| Активность БК по шкале PCDAI, баллы<br>CD activity according to the PCDAI scale, points                                                                                                                      | 10.0 [10.0; 20.0]             | 25.0 [10.0; 35.0]     | 0.027  |
| Медиана плотности печени по данным транзистентной<br>эластографии печени при первичном обследовании, кПа<br>Median liver density according to transient elastography data<br>at the initial examination, kPa | 8.65 [6.10; 13.4]             | 3.85 [3.65; 4.75]     | <0.001 |
| Гемоглобин, г/л<br>Hemoglobin, g/l                                                                                                                                                                           | 126.0 [112.5; 136.5]          | 120.0 [107.3; 133.0]  | 0.052  |
| Тромбоциты, $\times 10^9$<br>Platelets, $\times 10^9$                                                                                                                                                        | 334.5 [265.7; 425.5]          | 372.5 [269.5; 479.5]  | 0.029  |
| Нейтрофилы, $\times 10^9$<br>Neutrophils, $\times 10^9$                                                                                                                                                      | 3.8 [2.4; 5.2]                | 4.1 [2.7; 6.0]        | 0.069  |
| Аланинаминотрансфераза, ЕД/л<br>ALT, U/l                                                                                                                                                                     | 55.1 [23.9; 113.1]            | 21. [12.1; 58.2]      | <0.001 |
| Аспаратаминотрансфераза, ЕД/л<br>AST, U/l                                                                                                                                                                    | 51.3 [32.7; 87.1]             | 30.1 [21.7; 52.8]     | <0.001 |
| Белок общий, г/л<br>Total protein, g/l                                                                                                                                                                       | 76.1 [73.6; 81.4]             | 73.2 [67.9; 77.2]     | <0.001 |
| Билирубин общий, мкмоль/л<br>Total bilirubin, $\mu\text{mol/l}$                                                                                                                                              | 11.8 [7.7; 15.9]              | 9.7 [5.9; 13.8]       | 0.001  |
| Билирубин прямой, мкмоль/л<br>Direct bilirubin, $\mu\text{mol/l}$                                                                                                                                            | 2.2 [1.4; 3.8]                | 1.7 [1.1; 2.9]        | <0.001 |
| $\gamma$ -Глутамилтрансфераза, ЕД/л<br>GGT, U/l                                                                                                                                                              | 76.5 [32.7; 194.4]            | 18.7 [10.5; 82.4]     | <0.001 |
| Щелочная фосфатаза, ЕД/л<br>Alkaline phosphatase, U/l                                                                                                                                                        | 229.0 [174.5; 402.5]          | 161.0 [104.0; 251.0]  | <0.001 |
| IgG, г/л<br>IgG, g/l                                                                                                                                                                                         | 15.9 [13.4; 20.7]             | 13.5 [10.6; 17.3]     | <0.001 |
| С-реактивный белок, мг/л<br>CRP, mg/l                                                                                                                                                                        | 1.2 [1.0; 6.1]                | 1.5 [1.0; 8.1]        | 0.057  |
| Ферритин, мкг/л<br>Ferritin, $\mu\text{g/l}$                                                                                                                                                                 | 15.8 [9.8; 35.6]              | 20.9 [10.4; 51.1]     | 0.037  |
| Кальпротектин, мкг/г<br>Calprotectin, $\mu\text{g/g}$                                                                                                                                                        | 292.0 [78.2; 946.5]           | 538.0 [246.0; 1260.0] | 0.031  |

Как показано в **табл. 1**, в отличие от пациентов с ВЗК, больные с ПСХ+ВЗК имели более низкую активность ВЗК как при ЯК, так и при БК ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,027$  соответственно), согласно шкалам PUCAI и PCDAI. Это подтверждается и данными о содержании кальпротектина, которое было существенно уменьшено у пациентов основной группы по сравнению с больными группы сравнения. Однако при хронически протекающей патологии ГЭС у больных с ПСХ+ВЗК были выявлены фиброз печени; выраженное повышение содержания IgG в сыворотке крови как проявление мезенхимально-воспалительного синдрома при поражении печени; синдромы цитолиза и холестаза, свидетельствующие об активности гепатита; тромбоцитопения за счёт синдрома гиперспленизма и более низкая концентрация ферритина, обусловленная поражением печени с нарушением хранения железа в виде депонированной формы.

Напротив, больные группы сравнения имели более низкое содержание общего белка в сыворотке крови, что очевидно, связано с агрессивным течением ВЗК по сравнению с пациентами основной группы.

Изменения показателей транзитной эластографии печени у обследованных нами больных с фенотипом ПСХ-ВЗК представлены в **табл. 2**.

Очевидно, что большинство больных основной группы имело умеренный фиброз (стадия F2) — 16, практически в равной степени было выявлено как отсутствие фиброза (стадия F0) — у 11, так и цирроз печени (стадия F4) — у 12 пациентов. Больных, имеющих слабый (стадия F1) и выраженный фиброз (стадия F3), также было примерно поровну: 8 и 7 соответственно. В группе сравнения ни у одного больного данных за фиброз печени не было. При анализе лабораторных показателей у больных основной груп-

пы с разными стадиями фиброза статистически значимых различий не выявлено.

У детей с фенотипом ПСХ+ВЗК положительные ANCA определялись в 33,3% случаев и примерно в равной степени ASMA (20,0%) и ASCA (13,8%) (**табл. 3**). При этом ни у одного больного не были выявлены ANA, антитела anti-LKM, anti-SLA и AMA. Лишь у 1 пациента было отмечено сочетанное повышение уровней ASCA+ASMA.

Учитывая неблагоприятный прогноз по формированию цирроза печени у детей с ПСХ, важной задачей являлось определение у таких больных варикозно расширенных вен пищевода как проявления портальной гипертензии. По данным эзофагогастродуоденоскопии, признаки варикозно расширенных вен пищевода I степени были отмечены у 3 пациентов, II степени — у 2, III степени — у 1.

Следующим важным этапом нашей работы явилось определение особенностей эндоскопической картины поражения ЖКТ у детей с ВЗК в сочетании или без ПСХ на основании Монреальской классификации ЯК и БК по протяженности поражения (**табл. 4, 5**).

У больных при ПСХ+ЯК, а также при изолированном ЯК преобладает панколит, но значительно увеличилось число пациентов, имеющих изолированное поражение толстой кишки в виде дистального колита. При ПСХ+БК эндоскопическая картина представлена в основном илеоколитом, как и при изолированной БК, однако с более редким вовлечением в патологический процесс верхних отделов ЖКТ.

По данным МРТ органов брюшной полости и МР-холангиопанкреатографии у большинства пациентов (72,2%) выявлены признаки диффузного паренхиматозного процесса в печени в виде её неоднородности (**табл. 6**), при этом у 11,1% отмечена бугристость контуров печени, свидетельствующая о выраженных структурных изменениях органа. При оценке изменений билиарного тракта больных отмечена неровность контура желчного пузыря, признаки поражения внепечёчных желчных протоков: неровность их контуров, равномерное расширение, зоны расширения и сужения; признаки поражения внутрипечёчных желчных протоков: неровность их контуров и зоны их неравномерного расширения и сужения.

### Обсуждение

Проведённые нами исследования показали, что ПСХ у большинства больных сочетается с ЯК. В других работах частота ЯК при ПСХ колеблется от 55% до 86,5% [16–18]. Формирование сочетания

Таблица 2/ Table 2

Изменения показателей транзитной эластографии печени у больных с фенотипом ПСХ+ВЗК  
Changes in transient liver elastography in patients with the PSC+IBD phenotype

| Стадия фиброза печени по шкале METAVIR<br>Stage of liver fibrosis according to the METAVIR scale | n  | Me   | Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|------|--------------------------------|
| F0                                                                                               | 11 | 4.8  | 3.9–4.8                        |
| F1                                                                                               | 8  | 5.7  | 5.6–5.9                        |
| F2                                                                                               | 16 | 7.2  | 6.7–8.5                        |
| F3                                                                                               | 7  | 11.4 | 10.1–11.6                      |
| F4                                                                                               | 12 | 18.6 | 14.5–24.8                      |

Таблица 3/ Table 3

Изменения титров аутоантител, выявленных у больных детей с фенотипом ПСХ+ВЗК  
Changes in the titers of autoantibodies detected in sick children with the PSC+IBD phenotype

| Результаты<br>Results      | ANCA<br>(n = 21) | ASCA<br>(n = 29) | ANA<br>(n = 30) | Anti-LKM1<br>(n = 29) | Anti-SLA<br>(n = 28) | AMA<br>(n = 22) | ASMA<br>(n = 20) |
|----------------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------------|----------------------|-----------------|------------------|
| Положительно<br>Positively | 7 (33.3%)        | 4 (13.8%)        | 0               | 0                     | 0                    | 0               | 4 (20.0%)        |
| Отрицательно<br>Negatively | 14 (66.7%)       | 25 (86.2%)       | 30 (100%)       | 29 (100%)             | 28 (100%)            | 22 (100%)       | 16 (80.0%)       |

Таблица 4/ Table 4

**Особенности эндоскопической картины поражения ЖКТ у детей с ЯК в сочетании или без ПСХ**  
**Features of the endoscopic picture of gastrointestinal tract lesions in children with UC in combination with or without PSC**

| Классификация ЯК по протяжённости поражения<br>Classification of UC according to the extent of the lesion | ПСХ+ЯК (n = 48)<br>PSC+UC (n = 48) | ЯК без ПСХ (n = 45)<br>UC without PSC (n = 45) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|
| Проктит<br>Proctitis                                                                                      | 7 (16.3%)                          | 1 (2.3%)                                       |
| Левосторонний колит<br>Left-sided colitis                                                                 | 8 (18.6%)                          | 9 (20.0%)                                      |
| Панколит<br>Pancolitis                                                                                    | 33 (65.1%)                         | 35 (77.8%)                                     |

Таблица 5/ Table 5

**Особенности эндоскопической картины поражения ЖКТ у детей с БК в сочетании или без ПСХ**  
**Features of the endoscopic picture of gastrointestinal tract lesions in CD children with or without PSC**

| Классификация БК по протяжённости поражения<br>Classification of CD according to the extent of the lesion | ПСХ+БК (n = 6)<br>PSC+CD (n = 6) | БК без ПСХ (n = 34)<br>CD without PSC (n = 34) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------|
| Терминальный илеит<br>Terminal ileitis                                                                    | 1 (16.7%)                        | 2 (5.9%)                                       |
| Колит<br>Colitis                                                                                          | —                                | 6 (17.6%)                                      |
| Илеоколит<br>Ileocolitis                                                                                  | 5 (83.3%)                        | 26 (76.5%)                                     |
| Верхние отделы ЖКТ<br>Upper parts of the gastrointestinal tract                                           | 1 (16.7%)                        | (35.3%)                                        |

Таблица 6/ Table 6

**Особенности изменений ГБС у пациентов с фенотипом ПСХ+ВЗК по данным МРТ органов брюшной полости и МР-холангиопанкреатографии**  
**Features of changes in the hepatobiliary system in patients with the PSC+IBD phenotype according to MRI of abdominal organs and magnetic resonance cholangiopancreatography**

| Параметры<br>Parameters                                                      |                                                                                      | Абс.<br>Abs | %    |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------|
| Контур печени:<br>Liver contour:                                             | ровный / smooth                                                                      | 48          | 88.9 |
|                                                                              | бугристый / bumpy                                                                    | 6           | 11.1 |
| Паренхима печени:<br>Liver parenchyma:                                       | однородная / homogeneous                                                             | 15          | 27.8 |
|                                                                              | неоднородная / heterogeneous                                                         | 39          | 72.2 |
| Желчевыводящие пути:<br>Biliary tract:                                       |                                                                                      |             |      |
| 1) Контур желчного пузыря<br>Contour of the gallbladder:                     | ровный / smooth                                                                      | 36          | 66.7 |
|                                                                              | неровный / uneven                                                                    | 17          | 31.5 |
|                                                                              | отсутствует визуализация / there is no visualization                                 | 1           | 1.8  |
| 2) Контуры внутрипеченочных протоков:<br>Contours of the intrahepatic ducts: | ровные / smooth                                                                      | 37          | 68.5 |
|                                                                              | неровные / uneven                                                                    | 17          | 31.5 |
| 3) Контуры внепеченочных протоков:<br>Contours of extrahepatic ducts:        | ровные / smooth                                                                      | 34          | 63.0 |
|                                                                              | неровные / uneven                                                                    | 20          | 37.0 |
| 4) Диаметр внутрипеченочных протоков:<br>Diameter of intrahepatic ducts:     | не расширены / not expanded                                                          | 41          | 75.9 |
|                                                                              | зоны неравномерного расширения и сужения / zones of uneven expansion and contraction | 9           | 16.7 |
|                                                                              | неравномерно расширены / unevenly expanded                                           | 3           | 5.6  |
|                                                                              | веретенообразные расширения / fusiform extensions                                    | 1           | 1.8  |
| 5) Диаметр внепеченочных протоков<br>Diameter of extrahepatic ducts:         | не расширены / not expanded                                                          | 36          | 66.7 |
|                                                                              | равномерно расширены / uniformly expanded                                            | 7           | 12.9 |
|                                                                              | зоны расширения и сужения / zones of expansion and contraction                       | 4           | 7.4  |
|                                                                              | неравномерно расширены / unevenly expanded                                           | 3           | 5.6  |
|                                                                              | достоверно не визуализируются / not reliably visualized                              | 3           | 5.6  |
|                                                                              | неравномерно сужены / unevenly narrowed                                              | 1           | 1.8  |

ПСХ+ВЗК чаще отмечено у мальчиков, такой фенотип выявлен у 65,5–69,5% мужчин [16, 19].

При анализе особенностей клинико-лабораторных проявлений ПСХ+ВЗК у детей нами было установлено, что у всех больных были выражены цитолиз, холестаз, а в 77,8% случаев — абдоминальный болевой синдром [20]. Наследственная предрасположенность обнаружена нами лишь у 13% больных, родственники которых страдали ВЗК. У 9,3% пациентов былаотягощённая наследственность по онкологической, а у 5,6% — по аутоиммунной патологии. При этом сообщается о большой доле сопутствующих аутоиммунных заболеваний (15%) и ВЗК (17%) у родственников больных [21, 22]. Наибольший риск онкопатологии, в частности, колоректального рака, был выше у больных с ПСХ+ВЗК по сравнению с изолированным ВЗК [22].

Показано, что одним из диагностических маркеров кишечного воспаления при ВЗК является фекальный кальпротектин [23]. Имеются также данные о высоком содержании желчного кальпротектина при ПСХ, что, возможно, связано с транслокацией кишечной микрофлоры в желчевыводящие пути и нарушением оттока желчи из-за их стеноза [24]. Однако нами установлено, что концентрации фекального кальпротектина были существенно уменьшены у пациентов с ПСХ+ВЗК, чем с изолированным ВЗК. Таким образом, вопрос о возможном использовании этого показателя как маркера ПСХ остаётся открытым.

Известно, что аутоантитела в сыворотке крови больных могут быть связаны как с течением ПСХ, так и с ВЗК, причём чаще всего (23–88%) выявляют положительные ANCA [25]. Полученные нами данные также свидетельствуют о том, что именно ANCA достаточно часто (33,3%) выявляются у детей с фенотипом ПСХ+ВЗК. Однако нужно учитывать, что некоторые больные получали терапию системными глюкокортикостероидами и иммунодепрессантами, что могло отразиться на результатах.

Установлено, что большинство пациентов с ПСХ имеют фиброз печени различной выраженности, в том числе высокую частоту развития цирроза печени [26]. Аналогичные данные были получены нами. Учитывая, что ПСХ может влиять на активность и распространённость патологического процесса в толстой кишке и на прогноз ВЗК, считают, что ВЗК, ассоциированное с ПСХ, имеет уникальный фенотип как у взрослых, так и у детей [27, 28]. Ранее было показано, что пациенты с ПСХ+ВЗК часто имеют меньшую активность, но большую площадь поражения кишечника по сравнению с изолированным ВЗК [29]. При этом число госпитализаций и повторных курсов глюкокортикостероидов при активном ЯК больше у больных с изолированным ЯК по сравнению с пациентами с ПСХ+ЯК [30]. Это согласуется и с результатами метаанализа: данные 8 исследований классифицируют активность ВЗК при ПСХ как умеренную, при этом в 4 публикациях ни в одном случае не было обнаружено тяжёлого воспаления у таких пациентов [31]. Недавно показано, что пациенты с ЯК и ПСХ имели большую субклиническую эндоскопическую и гистологическую активность в правых отделах толстой кишки [32]. У детей ПСХ ассоциирован с более лёгким панколитом при ЯК, что подтвержда-

ется нашими данными — активность ВЗК по шкалам PUCAI и PCDAI ниже у детей с ПСХ+ВЗК. Сообщается, что поражение всей толстой кишки чаще встречается при этом фенотипе по сравнению с изолированным ВЗК: 35–95% (в среднем 64,7%) против 25–62% (в среднем 47,5%) соответственно [33–35]. Полученные нами данные не отличаются от данных международных и показывают, что большая частота развития панколита выявляется у больных ВЗК (77,8%) в сравнении с ПСХ+ВЗК (65,1%). Частота левостороннего колита при ПСХ+ВЗК колеблется в широких пределах — от 2,5% до 90,7% (в среднем 18,8%), однако это реже, чем при ВЗК без сопутствующего ПСХ (20–86,7%; в среднем 39,6%) [37, 38]. Эти данные согласуются с нашими — частота развития левостороннего колита наблюдалась чаще у больных с изолированным ВЗК (20%), чем при ПСХ+ВЗК (18,6%).

В соответствии с последними данными выявленная частота проктита у больных при ПСХ+ВЗК колеблется в диапазоне 5,6–66,4% (в среднем 30,9%) [38, 40], в то время как при ВЗК без ПСХ — 1,6–25% (в среднем 9,9%) [34]. Напротив, нами установлено, что изолированный проктит чаще наблюдался у больных с ПСХ+ВЗК (16,3%), чем при изолированном ВЗК (2,3%). Показатели ретроградного илеита, рассчитанные для ПСХ+ЯК, находятся в диапазоне 5,0–42,9% (в среднем 16,7%). Однако при ЯК без ПСХ поражение подвздошной кишки встречается не так часто (2,5–24%; в среднем 12,3%) [37]. В нашей работе ни у одного из наблюдавшихся больных не выявлен ретроградный илеит при ЯК.

Сообщается также, что большая распространённость поражения отмечается в правых отделах и минимальная — в дистальной части толстой кишки. Причём эта разница была значимой ( $p = 0,019$  и  $p = 0,034$ , соответственно) при сопоставлении с больными, имеющими изолированный ВЗК, а гистологически воспаление было самым интенсивным в проксимальном отделе толстой кишки и минимальным — в прямой кишке при ПСХ+ВЗК [35, 41]. При этом предполагается, что тяжесть ПСХ влияет на клиническое течение ЯК. При ПСХ, требующем трансплантации печени, снижается частота использования глюкокортикостероидов и азатиоприна в связи с уменьшением активности ВЗК [42]. Кроме того, было установлено, что трансплантация печени связана с более низким риском колэктомии [43].

У пациентов с ПСХ+БК локализация поражения была определена в 5 исследованиях [47, 48]. Чаще всего сообщается о вовлечении в процесс толстой кишки (от 36,8% [39] до 82,1% [44]) и сочетанном поражении как подвздошной, так и толстой кишки (от 21,8% [37] до 57,9% [39]). В нашем исследовании не было выявлено изолированного поражения толстой кишки у детей с ПСХ+БК, в то время как частота развития колита у больных изолированным ВЗК составила 17,6%. Изолированное поражение подвздошной кишки при ПСХ+БК встречается редко — 2–5% случаев [44, 45]. Частота илеита аналогична или ниже таковой по сравнению с изолированной БК [35, 45]. Нами также показана небольшая частота развития терминального илеита у пациентов с ПСХ+БК (16,7%). Вместе с тем

нами не выявлено изолированного поражения прямой кишки у обследованных больных, а вот частота поражения верхних отделов ЖКТ была большей у пациентов основной группы (35,3%). Ранее показано, что активность течения заболевания у больных при ПСХ+БК меньше, чем при изолированной БК, как и частота образования стриктур и пенетрирования кишки [38, 46]. При этом типичными особенностями ПСХ являются мультифокальные стриктуры и дилатации внутри- и/или внепеченочных желчных протоков [46]. С использованием УЗИ, МРТ и МР-холангиопанкреатографии было установлено, что в 20–30% случаев возможно изолированное поражение только внутрипеченочных желчных протоков и менее чем в 10% — только внепеченочных протоков [47, 48]. Более чем у 50% больных с ПСХ по мере прогрессирования заболевания развиваются очаговые стриктуры [49]. Такие пациенты могут иметь как бессимптомное течение болезни, так и клинические проявления в виде абдоминального болевого синдрома и изменений лабораторных данных [47, 50].

У больных с ПСХ+ВЗК нами также были определены различные варианты поражения желчевыводящих путей — от равномерного их сужения или расширения до чередования участков стенозов и дилатаций. В связи с этим очевидно, что верификация диагноза ПСХ+ВЗК у детей должна быть основана на комплексном обследовании больных и анализе лабораторных и инструментальных данных, что позволит своевременно выявить основное заболевание, сопутствующие формы патологии и начать специфическую терапию.

### Заключение

Установленные нами закономерности свидетельствуют о том, что ПСХ в подавляющем большинстве случаев сочетается с ЯК, чаще встречается у мальчиков и в дебюте заболевания клинически проявляется диареей, абдоминальным болевым синдромом, гемоколитом, цитолизом и холестазом. Больные с ПСХ+ВЗК нередко имеют отягощенный семейный анамнез, меньшую активность воспалительного процесса в кишечнике и фибротические изменения печени, часто прогрессирующие до цирроза. По локализации процесса при ЯК чаще выявляется панколит, а при БК — илеоколит. В связи с этими особенностями врачам следует учитывать возможное поражение печени и желчевыводящих путей при ВЗК, что так важно для точной диагностики у больных ПСХ+ВЗК, которая позволяет максимально рано начать соответствующее лечение и минимизировать риск развития жизнеугрожающих состояний.

### Литература

(п.п. 1–24; 26–46; 49 см. References)

25. 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>
47. 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>

48. 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>
50. 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. Mak W.Y., Zhao M., Ng S.C., Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 35(3): 380–9. <https://doi.org/10.1111/jgh.14872>
2. Gajendran M., Loganathan P., Catinella A.P., Hashash J.G. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis. Mon.* 2018; 64(2): 20–57. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2017.07.001>
3. Ungaro R., Mehandru S., Allen P.B., Peyrin-Biroulet L., Colombel J.F. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017; 389(10080): 1756–70. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32126-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32126-2)
4. Zuo T., Kamm M.A., Colombel J.F., Ng S.C. Urbanization and the gut microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 15(7): 440–52. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0003-z>
5. Yu Y.R., Rodriguez J.R. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Semin. Pediatr. Surg.* 2017; 26(6): 349–55. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2017.10.003>
6. Fousekis F.S., Theopistos V.I., Katsanos K.H., Tsianos E.V., Christodoulou D.K. Hepatobiliary manifestations and complications in inflammatory bowel disease: a review. *Gastroenterology Res.* 2018; 11(2): 83–94. <https://doi.org/10.14740/gr990w>
7. Vavricka S.R., Gubler M., Gantenbein C., Spoerri M., Froehlich F., Seibold F., et al. Anti-TNF treatment for extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in the Swiss IBD Cohort Study. *Inflamm. Bowel Dis.* 2017; 23(7): 1174–81. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001109>
8. Mendes F.D., Levy C., Enders F.B., Loftus E.V. Jr., Angulo P., Lindor K.D. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102(2): 344–50. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00947.x>
9. 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>
10. Pusateri A.J., Kim S.C., Dotson J.L., Balint J.P., Potter C.J., Boyle B.M., et al. Incidence, pattern, and etiology of elevated liver enzymes in pediatric inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015; 60(5): 592–7. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000672>
11. Saubermann L.J., Deneau M., Falcone R.A., Murray K.F., Ali S., Kohli R., et al. Hepatic issues and complications associated with inflammatory bowel disease: a clinical report from the NASPGHAN inflammatory bowel disease and Hepatology Committees. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017; 64(4): 639–52. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001492>
12. Uko V., Thangada S., Radhakrishnan K. Liver disorders in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2012; 2012: 642923. <https://doi.org/10.1155/2012/642923>
13. 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: 1218–23. <https://doi.org/10.1002/IBD.20867>
14. 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>
15. Satsangi J., Silverberg M.S., Vermeire S., Colombel J.F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006; 55(6): 749–53. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.082909>
16. Hensel K.O., Kyrana E., Hadzic N. Sclerosing cholangitis in pediatric inflammatory bowel disease: early diagnosis and management affect clinical outcome. *J. Pediatr.* 2021; 238: 50–6.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.07.047>
17. Tenca A., Färkkilä M., Arola J., Jaakkola T., Penagini R., Kolho K.L. Clinical course and prognosis of pediatric-onset primary sclerosing cholangitis. *United European Gastroenterol. J.* 2016; 4(4): 562–9. <https://doi.org/10.1177/2050640615616012>

18. Lascrain L., Jensen M.K., Guthery S.L., Holmen J., Deneau M. Inflammatory bowel disease phenotype in pediatric primary sclerosing cholangitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2016; 22(1): 146–50. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000586>
19. Weismüller T.J., Trivedi P.J., Bergquist A., Imam M., Lenzen H., Ponsioen C.Y., et al. Patient age, sex, and inflammatory bowel disease phenotype associate with course of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2017; 152(8): 1975–84.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.02.038>
20. Kethu S.R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *J. Clin. Gastroenterol.* 2006; 40(6): 467–75. <https://doi.org/10.1097/00004836-200607000-00003>
21. Shiau H., Ihekweazu F.D., Amin M., Fofanova T., Miloh T., Kellermayer R. Unique inflammatory bowel disease phenotype of pediatric primary sclerosing cholangitis: a single-center study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017; 65(4): 404–9. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001531>
22. Ricciuto A. *Hepatobiliary pathology in paediatric inflammatory bowel disease*. Diss. Toronto; 2019.
23. Khaki-Khatibi F., Quej D., Kashifard M., Moein S., Maniati M., Vaghari-Tabari M. Calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin. Chim. Acta.* 2020; 510: 556–65. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.08.025>
24. Gauss A., Sauer P., Stiehl A., Rupp C., Krisam J., Leopold Y., et al. Evaluation of biliary calprotectin as a biomarker in primary sclerosing cholangitis. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(17): e3510. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003510>
25. 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)
26. Pena Polanco N., Cottone C., Bhamidimarri K.R. PSC and overlap syndromes. *Curr. Hepatol. Rep.* 2020; 19: 106–18. <https://doi.org/10.1007/s11901-020-00518-w>
27. Ji S.G., Juran B.D., Mucha S., Folseraas T., Jostins L., Melum E., et al. Genome-wide association study of primary sclerosing cholangitis identifies new risk loci and quantifies the genetic relationship with inflammatory bowel disease. *Nat. Genet.* 2017; 49(2): 269–73. <https://doi.org/10.1038/ng.3745>
28. Fousekis F.S., Theopistos V.I., Mitselos I.V., Skamnelos A., Kavvadias A., Katsanos K.H., et al. Specific features of patients with inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *J. Clin. Med. Res.* 2019; 11(2): 81–8. <https://doi.org/10.14740/jocmr3680>
29. Nakazawa T., Naitoh I., Hayashi K., Sano H., Miyabe K., Shimizu S., et al. Inflammatory bowel disease of primary sclerosing cholangitis: a distinct entity? *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(12): 3245–54. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i12.3245>
30. Moayyeri A., Daryani N.E., Bahrami H., Haghpanah B., Nayyer-Habibi A., Sadatsafavi M. Clinical course of ulcerative colitis in patients with and without primary sclerosing cholangitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 20(3): 366–70. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2005.03727.x>
31. 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>
32. Krugliak Cleveland N., Rubin D.T., Hart J., Weber C.R., Meckel K., Tran A.L., et al. Patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis frequently have subclinical inflammation in the proximal colon. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 16(1): 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.07.023>
33. O'Toole A., Alakkari A., Keegan D., Doherty G., Mulcahy H., O'Donoghue D. Primary sclerosing cholangitis and disease distribution in inflammatory bowel disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 10(4): 439–41. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.11.010>
34. Ye B.D., Yang S.K., Boo S.J. Clinical characteristics of ulcerative colitis associated with primary sclerosing cholangitis in Korea. *Inflamm. Bowel Dis.* 2011; 17(9): 1901–6. <https://doi.org/10.1002/ibd.21569>
35. Sano H., Nakazawa T., Ando T. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* 2011; 18(2): 154–61. <https://doi.org/10.1007/s00534-010-0319-8>
36. Lascrain L., Jensen M.K., Guthery S.L., Holmen J., Deneau M. Inflammatory bowel disease phenotype in pediatric primary sclerosing cholangitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2016; 22(1): 146–50. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000586>
37. Boonstra K., van Erpecum K.J., van Nieuwerkerk K.M., Drenth J.P., Poen A.C., Witteman B.J., et al. Primary sclerosing cholangitis is associated with a distinct phenotype of inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2012; 18(12): 2270–6. <https://doi.org/10.1002/ibd.22938>
38. Jørgensen K.K., Grzyb K., Lundin K.E.A., Clausen O.P.F., Aamodt G., Schrupf E., et al. Inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis: clinical characterization in liver transplanted and nontransplanted patients. *Inflamm. Bowel Dis.* 2012; 18(3): 536–45. <https://doi.org/10.1002/IBD.21699>
39. Kaplan G.G., Laupland K.B., Butzner D., Urbanski S.J., Lee S.S. The burden of large and small duct primary sclerosing cholangitis in adults and children: a population-based analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102(5): 1042–9. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01103.x>
40. Ye B.D., Yang S.K., Boo S.J. Clinical characteristics of ulcerative colitis associated with primary sclerosing cholangitis in Korea. *Inflamm. Bowel Dis.* 2011; 17(9): 1901–6. <https://doi.org/10.1002/ibd.21569>
41. Joo M., Abreu-e-Lima P., Farraye F. Pathologic features of ulcerative colitis in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009; 33(6): 854–62. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318196d018>
42. Marelli L., Xirouchakis E., Kalambokis G., Cholongitas E., Hamilton M.I., Burroughs A.K. Does the severity of primary sclerosing cholangitis influence the clinical course of associated ulcerative colitis? *Gut.* 2011; 60(9): 1224–8. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.235408>
43. Navaneethan U., Venkatesh P.G., Jegadeesan R., Lourdasamy V., Hammel J.P., Kiran R.P., et al. Comparison of outcomes for patients with primary sclerosing cholangitis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol. Rep. (Oxf.)*. 2016; 4(1): 43–9. <https://doi.org/10.1093/gastro/gou074>
44. Lindström L., Lapidus A., Ost A., Bergquist A. Increased risk of colorectal cancer and dysplasia in patients with Crohn's colitis and primary sclerosing cholangitis. *Dis. Colon Rectum.* 2011; 54(11): 1392–7. <https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e31822bbcc1>
45. Halliday J.S., Djordjevic J., Lust M., Culver E.L., Braden B., Travis S.P.L., et al. A unique clinical phenotype of primary sclerosing cholangitis associated with Crohn's disease. *J. Crohn's Colitis.* 2012; 6(2): 174–81. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2011.07.015>
46. Dave M., Elmunzer B.J., Dwamena B.A., Higgins P.D. Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. *Radiology*. 2010; 256(2): 387–96. <https://doi.org/10.1148/radiol.10091953>
47. 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)
48. 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)
49. Venkatesh S.K., Welle C.L., Miller F.H., Jhaveri K., Ringe K.I., Eaton J.E., et al. Reporting standards for primary sclerosing cholangitis using MRI and MR cholangiopancreatography: guidelines from MR Working Group of the International Primary Sclerosing Cholangitis Study Group. *Eur. Radiol.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-08147-7>
50. 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)

#### Сведения об авторах:

**Сурков Андрей Николаевич**, доктор мед. наук, зав. гастроэнтерологическим отд-нием с гепатологической группой, гл. науч. сотр. лаб. научных основ детской гастроэнтерологии и гепатологии, проф. каф. педиатрии и общественного здоровья Института подготовки медицинских кадров ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; **Мовисян Гоар Борисовна**, канд. мед. наук, врач-педиатр гастроэнтерологического отд-ния с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, [gongurik@mail.ru](mailto:gongurik@mail.ru); **Кулебина Елена Анатольевна**, канд. мед. наук, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отд-ния с гепатологической группой, мл. науч. сотр. лаб. научных основ детской гастроэнтерологии и гепатологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, [e.kulebina@gmail.com](mailto:e.kulebina@gmail.com); **Симерзина Светлана Александровна**, врач-рентгенолог отд-ния магнитно-резонансной томографии и денситометрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, [simerzinasvetlana@yandex.ru](mailto:simerzinasvetlana@yandex.ru); **Потанов Александр Сергеевич**, доктор мед. наук, проф., гл. науч. сотр. лаб. новых технологий диагностики и лечения болезней детского возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, [apotar@mail.ru](mailto:apotar@mail.ru); **Лохматов Максим Михайлович**, доктор мед. наук, зав. отд-нием эндоскопических исследований, гл. науч. сотр. лаб. эндоскопических, морфологических и патологоанатомических исследований, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, проф. каф. детской хирургии и урологии-андрологии им. проф. Л.П. Александрова ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), [lokhmatov@nczd.ru](mailto:lokhmatov@nczd.ru)