

## Первичный склерозирующий холангит при воспалительных заболеваниях кишечника у детей

А.А. Камалова<sup>1,2</sup>, А.Р. Гайфутдинова<sup>1,2</sup>, А.А. Малов<sup>1,2</sup>, Э.Р. Сафина<sup>1</sup>, Р.А. Низамова<sup>2</sup>, Л.И. Басанова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>2</sup>ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

## Primary sclerosing cholangitis in children with inflammatory bowel disease

A.A. Kamalova<sup>1,2</sup>, A.R. Gaifutdinova<sup>1,2</sup>, A.A. Malov<sup>1,2</sup>, E.R. Safina<sup>1</sup>, R.A. Nizamova<sup>2</sup>, L.I. Basanova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Children's Republican Clinical Hospital of Tatarstan Republic, Kazan, Russia

Представлен обзор современных данных о клинических особенностях, современных методах диагностики и стратегиях терапии при первичном склерозирующем холангите у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Первичный склерозирующий холангит может протекать бессимптомно в течение долгого времени, в дальнейшем приобретая прогрессирующий характер с формированием цирроза печени. Заболевание относится к важным факторам риска развития холангиокарциномы. В статье представлен диагностический алгоритм при повышении уровня трансаминаз в сыворотке крови у детей с воспалительными заболеваниями кишечника, при этом особое внимание уделено различным вариантам гепатобилиарной патологии, в том числе первичному склерозирующему холангиту. Широкое внедрение педиатрической шкалы SCOPE (Sclerosing Cholangitis Outcomes in Pediatrics index) позволит своевременно диагностировать и назначить лечение пациенту уже на ранней стадии заболевания, что может улучшить прогноз заболевания.

**Ключевые слова:** дети, воспалительные заболевания кишечника, первичный склерозирующий холангит, диагностика.

**Для цитирования:** Камалова А.А., Гайфутдинова А.Р., Малов А.А., Сафина Э.Р., Низамова Р.А., Басанова Л.И. Первичный склерозирующий холангит при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 150–156. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–150–156

The article provides an overview of current data on clinical features, modern diagnostic methods and therapeutic strategies for primary sclerosing cholangitis in children with inflammatory bowel disease. Primary sclerosing cholangitis can be asymptomatic for a long time, acquiring a progressive character with liver cirrhosis. The disease is one of the most important risk factors for the development of cholangiocarcinoma. The article presents a diagnostic algorithm for increased transaminases in the serum of the children with inflammatory bowel disease, with an emphasis on various variants of hepatobiliary pathology including primary sclerosing cholangitis. The widespread application of the pediatric scale SCOPE (Sclerosing Cholangitis Outcomes in Pediatrics index) will allow us to timely diagnose and prescribe treatment for a patient with primary sclerosing cholangitis at an early stage improving the prognosis of the disease.

**Key words:** children, inflammatory bowel disease, primary sclerosing cholangitis, diagnostics.

**For citation:** Kamalova A.A., Gaifutdinova A.R., Malov A.A., Safina E.R., Nizamova R.A., Basanova L.I. Primary sclerosing cholangitis in children with inflammatory bowel disease. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 150–156 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–150–156

**В** настоящее время во всем мире отмечается заметный рост заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника — язвенным колитом и болезнью Крона. За последние 10 лет частота этих заболеваний с дебютом в детском возрасте увеличилась в 3 раза [1]. Заболеваемость варьирует и составляет 1–4

на 100 тыс. для язвенного колита, 2,2–11,4 на 100 тыс. детей в год для болезни Крона [2]. Кроме того, увеличивается число случаев очень раннего дебюта воспалительных заболеваний кишечника (до 6 лет), что требует тщательной дифференциальной диагностики и особой тактики ведения таких пациентов [3].

© Коллектив авторов, 2021

**Адрес для корреспонденции:** Камалова Аэлита Асхатовна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, врач диагностического отделения Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-2957-680X e-mail: aelitalkamalova@gmail.com

Гайфутдинова Алия Ринатовна — асп. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, врач-диетолог Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-1835-5649

Малов Алексей Анатольевич — к.м.н., асс. кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии Казанского государственного медицинского университета, врач-рентгенолог отделения лучевой

диагностики Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-3261-9986

Сафина Эльнара Равиловна — асп. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-6426-4484

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Низамова Раия Альбертовна — врач-педиатр, гастроэнтеролог, зав. диагностическим отделением Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-7761-3046

Басанова Лилия Игоревна — зам. гл. врача по медицинской части Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-0254-9497 15 420011 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

Известно, что 40–50% взрослых пациентов с заболеваниями этой группы имеют внекишечные проявления, примерно у 30% они могут отмечаться задолго до появления кишечных симптомов, от 1 до 5 мес до постановки диагноза воспалительного заболевания кишечника. Кроме того, у одного пациента возможно сочетание нескольких внекишечных проявлений [4–6]. Гепатобилиарная патология — наиболее частая группа внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника, которая способна влиять на прогноз основного заболевания в связи с прогрессирующим течением, повышением риска развития осложнений и малигнизации. Так, риск развития холангиокарциномы у пациентов с первичным склерозирующим холангитом в 160 раз выше, чем в популяции [7]. Некоторые гепатобилиарные осложнения воспалительных заболеваний кишечника могут длительно протекать бессимптомно либо иметь неспецифические проявления, что затрудняет дифференциальную диагностику [7]. Имеются единичные публикации, касающиеся изучения гепатобилиарных проявлений при воспалительных заболеваниях кишечника у детей, поэтому необходимы дальнейшие исследования [8].

Диагностический поиск чаще всего начинается после выявления синдрома цитолиза в биохимическом анализе крови. Согласно результатам исследований у 40% взрослых пациентов с язвенным колитом отмечается повышение уровня трансаминаз. Из них в 63% случаев причина не была установлена, у 11,2% диагностирована неалкогольная жировая болезнь печени, у 13,5% — аутоиммунный или вирусный гепатиты, а также синдром холестаза, ассоциированный с полным парентеральным питанием, у 6,3% — первичный склерозирующий холангит, у 6% — лекарственное поражение [9]. По данным литературы, синдром цитолиза встречается в среднем у 40% детей с язвенным колитом и болезнью Крона, данные варьируют в зависимости от длительности заболевания (у 16,3% пациентов — в течение 1 мес после постановки диагноза, до 58% — при длительном динамическом наблюдении в течение 12 лет) [8, 10]. Синдром цитолиза часто имеет транзиторный характер, однако в некоторых случаях может указывать на дебют патологии печени и желчных путей, ассоциированной с воспалительными заболеваниями кишечника, что требует дополнительного обследования. Тем не менее установить этиологию удастся не всегда. Предположения, согласно которым уровень трансаминаз может отражать степень активности либо длительность воспалительного заболевания кишечника, подтверждения не получили [11].

Зарубежными авторами предложен алгоритм ведения детей с воспалительными заболеваниями кишечника с гепатобилиарными проявлениями (рис. 1). Рекомендуемая частота контроля биохимических показателей — каждые 6–12 мес; детям, находящимся на терапии метотрексатом/азатио-

прином/6-меркаптопурином — каждые 1–3 мес, чаще — при появлении новых симптомов поражения желудочно-кишечного тракта. В случае отклонения показателей от нормы менее чем в 2 раза показано наблюдение в динамике, при отклонении более чем в 2 раза — углубленное обследование [12].

Одно из наиболее сложных для диагностики и лечения гепатобилиарных поражений при воспалительных заболеваниях кишечника — первичный склерозирующий холангит. Это хроническое холестатическое заболевание печени, характеризующееся воспалением и фиброзом внутри- и внепеченочных желчных протоков с образованием мультифокальных стриктур [13]. Заболевание зачастую протекает бессимптомно в течение долгого времени и имеет прогрессирующий характер с формированием цирроза печени. Первичный склерозирующий холангит чаще ассоциирован с язвенным колитом (более 75% случаев). Среди детей с язвенным колитом первичный склерозирующий холангит диагностируется у 1,5–9,8% [8]. Частота развития заболевания в России неизвестна; по данным канадского исследования, заболеваемость у детей составила 0,23 на 100 тыс. в год [14].

Этиология и патогенез заболевания до конца не изучены. Важную роль играют генетические факторы: у родственников пациента первой линии родства с первичным склерозирующим холангитом имеется примерно в 100 раз более высокий риск развития болезни, чем в общей популяции. Роль аутоиммунных механизмов подчеркивает тесная ассоциация с воспалительными заболеваниями кишечника и наличие аутоантител, включая цитоплазматические антинейтрофильные и антинуклеарные антитела. Кроме того, вносит свой вклад транслокация кишечных бактерий через поврежденную слизистую оболочку кишечника, что приводит к гиперпродукции цитокинов и поражению желчных протоков. Среди других факторов рассматриваются накопительное токсическое действие на печень желчных кислот, вирусные инфекции, ишемия, иммунная дисрегуляция. Таким образом, первичный склерозирующий холангит относится к мультифакторным заболеваниям [15].

Воспалительное заболевание кишечника может быть диагностировано спустя годы после постановки диагноза первичного склерозирующего холангита, даже после ортотопической трансплантации печени. В то же время этот диагноз может быть установлен через несколько лет после язвенного колита, в том числе после проктоколектomie. По зарубежным данным, ежегодно в трансплантации печени нуждаются 17–30% детей и 1–2% взрослых пациентов с первичным склерозирующим холангитом [15]. Прогрессирование заболевания и необходимость трансплантации печени не ассоциированы с более тяжелым течением воспалительного заболевания кишечника. Так, язвен-

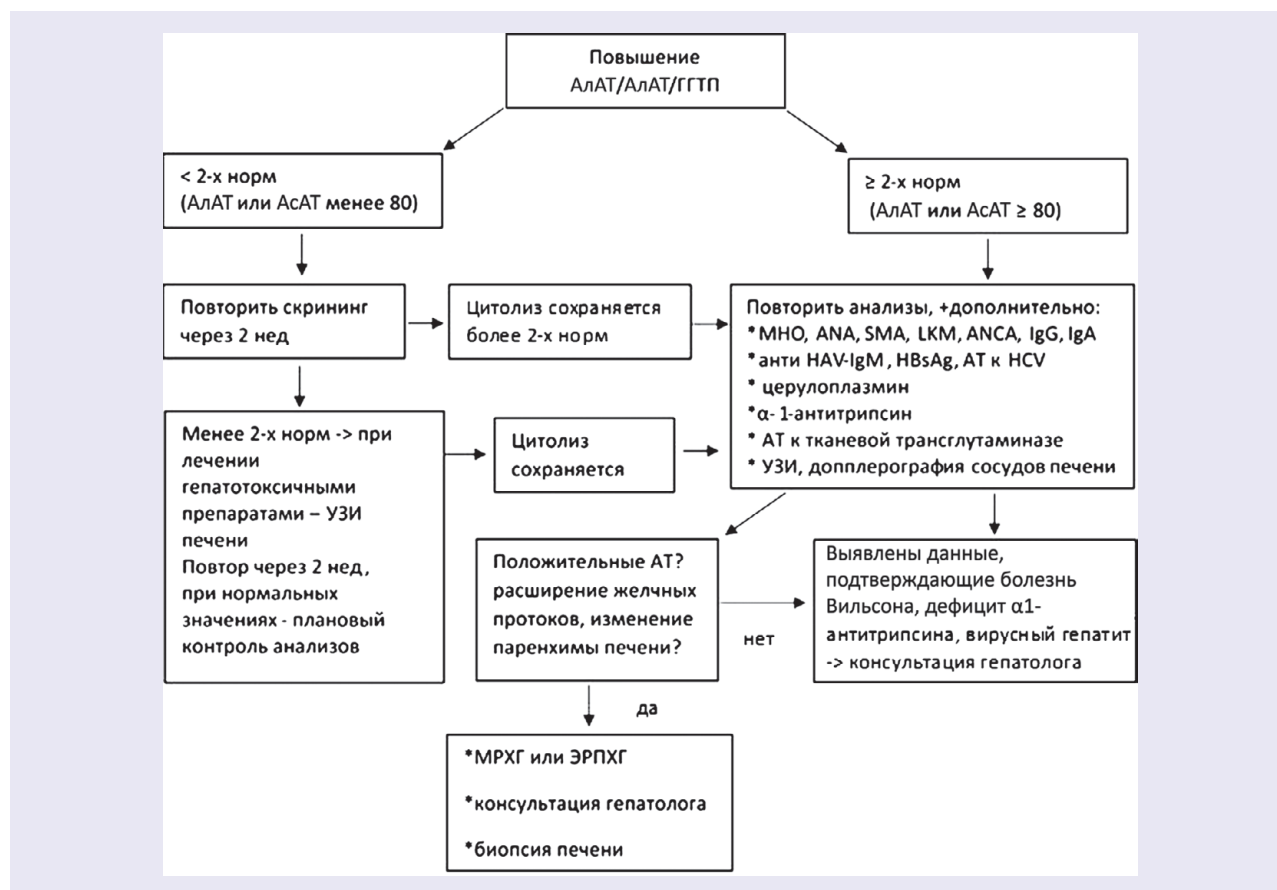


Рис. 1. Диагностический алгоритм при повышении активности трансаминаз у детей с воспалительными заболеваниями кишечника с неустановленным ранее диагнозом заболевания печени.

АлАТ – аланинаминотрансфераза; АсАТ – аспартатаминотрансфераза; ГГТП – γ-глутамилтранспептидаза; МНО – международное нормализованное отношение; АТ – антитела; УЗИ – ультразвуковое исследование; МРХГ – магнитно-резонансная холангиография; ЭРПХГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография; ANA – антиядерные антитела; SMA – антитела к гладкой мускулатуре; LKM – антитела к микросомальной фракции печени и почек; ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; более/менее 2 норм – в 2 раза выше нормы.

Fig. 1. Diagnostic algorithm for abnormal liver biochemistry in a child with inflammatory bowel disease (without previous evidence of liver disease).

АлАТ – alanine aminotransferase; АсАТ – aspartate aminotransferase; ГГТП – glutamyl transpeptidase; МНО – international normalization ratio; АТ – antibodies; УЗИ – ultrasound; МРХГ – Magnetic resonance cholangiography; ЭРПХГ – endoscopic retrograde cholangiopancreatography; ANA – antinuclear antibody; SMA – anti-smooth muscle antibody; LKM – anti-liver kidney microsomal antibodies; ANCA – antineutrophil cytoplasmic antibodies; more/less 2 norms – 2 times higher than normal.

ный колит у пациентов с первичным склерозирующим холангитом характеризуется более распространенным (панколит), но менее выраженным воспалением [16]. У взрослых пациентов, перенесших трансплантацию печени, отмечались менее выраженные кишечные симптомы, реже применялась иммуносупрессивная терапия и колэктомия по сравнению с пациентами, у которых трансплантация печени не потребовалась [17]. В результате ретроспективного анализа был сделан вывод, что в целом особенности течения воспалительных заболеваний кишечника, сочетающихся с первичным склерозирующим холангитом, у детей схожи с таковыми у взрослых пациентов. Однако скудность клинических симптомов при этом не соответствует тяжести воспалительного процесса в слизистой оболочке кишечной стенки [18].

Первичный склерозирующий холангит – важный фактор риска развития холангиокарциномы, который ежегодно равен 0,5–1,5%, на протяжении всей жизни – 5–10% [19]. При этом длительность заболевания не относится к прогностическим факторам риска: так, у 50% взрослых пациентов с первичным склерозирующим холангитом холангиокарцинома может быть выявлена в течение 2 лет после постановки диагноза. По данным многоцентрового ретроспективного исследования, включавшего 781 больного ребенка, частота выявления холангиокарциномы составила 1% [20]. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза первичного склерозирующего холангита – 12 лет, 61% мальчики. Холангиокарцинома была диагностирована в среднем через 6 лет после постановки диагноза пер-

вичного склерозирующего холангита у 8 пациентов, средний возраст которых составил 15–18 лет.

Первичный склерозирующий холангит малых протоков — форма заболевания, которая может быть предположена при наличии маркеров синдрома холестаза и цитолиза (повышение гамма-глутамил-транспептидазы — ГГТП, аланинаминотрансферазы — АлАТ и аспартатаминотрансферазы — АсАТ) и гистологических изменений в печени в виде концентрического фиброза, охватывающего малые желчные протоки по типу «луковой шелухи» (рис. 2). Следует отметить, что картина, полученная с помощью стандартных визуализирующих методов исследования (магнитно-резонансная холангиография — МРХГ, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография — ЭРПХГ), остается нормальной (в отличие от «классического» первичного склерозирующего холангита, поражающего крупные протоки) [21].

Частота развития первичного склерозирующего холангита малых протоков у детей с первичным склерозирующим холангитом составляет 13–42% [20, 22, 23]. Это выше, чем у взрослых пациентов (6–16%) [24]. При первичном склерозирующем холангите малых протоков фиброз печени развивается реже, чем при классической форме болезни (44 против 66%), с чем связан более благоприятный прогноз [23].

Первичный склерозирующий холангит у детей может проявляться неспецифическими симптомами: боли в животе, повышенная утомляемость, диарея, потеря массы тела и ухудшение аппетита, повышение температуры тела до субфебрильной. При остром течении заболевания возможны желтуха, рвота [25]. У 20% пациентов ведущим симптомом служит кожный зуд, в некоторых случаях изнурительный (у 4%), что приводит к заметному снижению качества жизни. Могут также отмечаться дефицит жирорастворимых витаминов и отставание в росте. Зачастую первичный склерозирующий холангит при воспалительном заболевании кишечника протекает бессимптомно и диагноз устанавливается после обнаружения повышенного уровня трансаминаз и дальнейшего углубленного исследования. У больных детей, аналогично со взрослыми, в сыворотке крови чаще выявляется повышение уровня ГГТП, АлАТ, АсАТ, однако возможны различные варианты: по данным литературы, уровень АлАТ не всегда отображает истинную картину состояния печени [25].

С целью оптимизации ранней диагностики первичного склерозирующего холангита у детей и определения прогноза впервые была разработана педиатрическая шкала SCOPE (Sclerosing Cholangitis Outcomes in PEdiatrics index), созданная при помощи математических расчетов на основании комплексной оценки состояния гепатобилиарной системы у 1333 пациентов (см. таблицу) [26]. Эффективность шкалы доказана в клинической практике; полученные данные коррелировали со стадией фиброза печени,

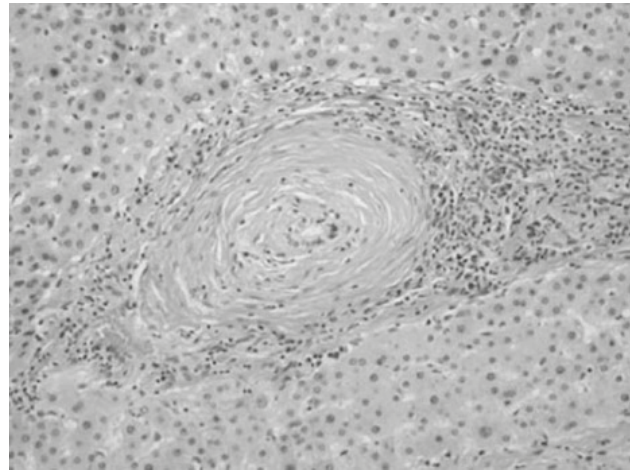


Рис. 2. Классические гистологические признаки первичного склерозирующего холангита малых протоков: фиброз, охватывающий малый внутрипеченочный желчный проток в виде «луковой шелухи» [21].

Fig. 2. Representative histology of small-duct primary sclerosing cholangitis. Shown is the classic «onion skin» fibrosis surrounding a small intrahepatic bile duct branch [21].

Таблица. Шкала прогнозирования течения склерозирующего холангита у детей (SCOPE) [26]

Table. The Sclerosing Cholangitis Outcomes in Pediatrics (SCOPE) Index [26]

Показатель	Единицы измерения		Баллы
	мг/дл	ммоль/л	
Общий билирубин	≤0,6	≤11	0
	0,7–2,7	11,1–46,7	+1
	2,8–4,8	46,8–82,4	+2
	≥4,9	≥82,5	+3
	г/дл	г/л	
Альбумин	≥4	≥40	0
	3,2–3,9	32–39	+1
	≤3,1	≤31	+2
	·10 <sup>3</sup> /мл	·10 <sup>9</sup> /л	
Тромбоциты	≥225	≥225	0
	136–224	136–224	+1
	≤135	≤135	+2
	Е/л		
ГГТП	≤100		0
	101–249		+2
	≥250		+3
Результаты холангиографии	Норма		0
	Поражение основных протоков		+1
ВСЕГО:			
Низкий риск: 0–3 балла			
Средний риск: 4–5 баллов			
Высокий риск: 6–11 баллов			



подтвержденной результатами биопсии. Пациенты, имеющие средний и высокий риск (оценка по шкале SCOPE  $\geq 4$  баллов), должны быть направлены в центры трансплантологии. Ранее благоприятным прогностическим фактором у ребенка с первичным склерозирующим холангитом считалась нормализация уровня ГГТП в крови в течение года. Однако было установлено, что уровень этого фермента может широко колебаться, особенно на ранних стадиях заболевания. В некоторых случаях за нормализацией уровня ГГТП может скрываться формирование фиброза печени. Показано, что пациенты с низким риском по шкале SCOPE имели минимальные признаки фиброза и более медленное прогрессирование заболевания.

Диагностика первичного склерозирующего холангита основана на комплексной оценке клинико-лабораторных (выявление синдрома холестаза) и инструментальных данных (МРХГ или ЭРХПГ); результатов гистологического исследования биоптатов печени. В последнее время стали появляться публикации о преимуществах использования МРХГ. В одной из работ показано, что этот метод диагностики оказался точен на 84% в постановке диагноза у детей (что подтверждено результатами биопсии печени) [27]. Сообщалось, что результаты МРХГ оказывались сопоставимы с данными ЭРХПГ, диагностическая точность обоих методов составила 83–85% [28]. По результатам исследований, в которых МРХГ использовалась в качестве скринингового метода у группы пациентов с длительным течением воспалительных заболеваний кишечника, первичный склерозирующий холангит выявлялся в 3 раза чаще, чем в группе, где диагноз был основан только на клинико-лабораторных данных. У 65% пациентов заболевание протекало субклинически, без отклонений в биохимических анализах крови, и было выявлено только с помощью лучевых методов [29]. В другом исследовании, изучавшем возможности ранней диагностики прогрессирования первичного склерозирующего холангита малых протоков при помощи МРХГ, оказалось, что более чем у 50% пациентов были выявлены изменения паренхимы печени и желчных путей; по мнению авторов, это свидетельствует, что данное заболевание может быть начальной стадией классического первичного склерозирующего холангита с поражением крупных протоков [30]. Таким образом, в связи с инвазивным характером и высоким риском развития осложнений после проведения ЭРХПГ, а также техническими сложностями МРХГ может быть одним из информативных методов диагностики первичного склерозирующего холангита у детей (рис. 3). С целью ранней диагностики гепатобилиарных осложнений использование данного метода рекомендовано у каждого пациента с повышенным уровнем печеночных ферментов, особенно ГГТП [31, 32].

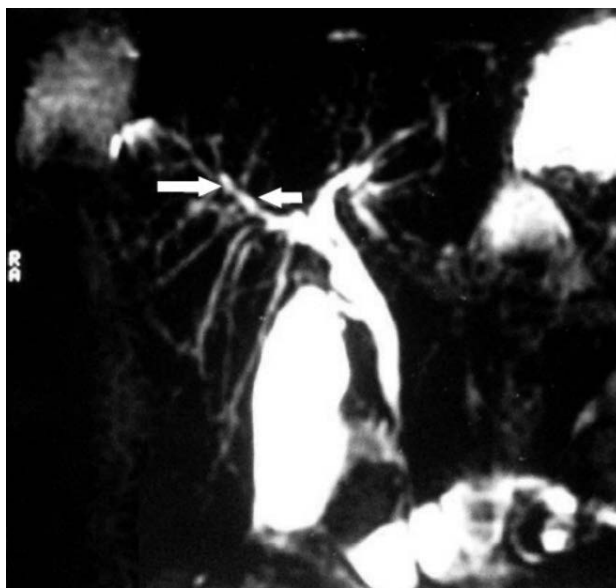


Рис. 3. Симптом «четок» по данным магнитно-резонансной холангиопанкреатографии: неравномерное сужение и расширение желчных протоков (указаны стрелками) [31].

Fig. 3. Magnetic resonance cholangiopancreatography image shows overall irregularity of the intra and extrahepatic ducts which produces the beaded appearance (arrows) [31].

Эффективного метода лечения, способного замедлить течение первичного склерозирующего холангита, в настоящее время не существует [33]. Поддерживающая терапия направлена на купирование симптомов холестаза (препараты урсодезоксихолевой кислоты) и подавление роста грамположительной кишечной флоры, предположительно, вносящей вклад в патогенез заболевания (антибактериальная терапия). Основным методом лечения остается трансплантация печени (при наличии показаний), однако описаны случаи рецидивов в уже трансплантированном органе [12].

### Заключение

Согласно современным данным гепатобилиарная патология – распространенная группа внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника. Дифференциальная диагностика такого осложнения, как первичный склерозирующий холангит, затруднена в связи со скудностью и неспецифичностью клинических проявлений: для него зачастую характерно длительное бессимптомное течение, с дальнейшим формированием фиброза и цирроза печени. Кроме того, при первичном склерозирующем холангите повышается риск малигнизации с формированием холангиокарциномы, что определяет прогноз заболевания. Это обуславливает необходимость совершенствования ранней диагностики с использованием современных лучевых методов обследования и проведением регулярного скрининга на патологию гепатобилиарной системы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Корниенко Е.А., Хавкин А.И., Федулова Е.Н., Волюнец Г.В., Габрусская Т.В., Скворцова Т.А. и др. Проект рекомендаций Российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике и лечению болезни Крона у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2019; 171(11): 100–134. [Kornienko E. A., Havkin A.I., Fedulova E.N., Volynec G.V., Gabrusskaya T.V., Skvortsova T.A. et al. Draft recommendations of the Russian society of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition on diagnosis and treatment of Crohn's disease in children. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya 2019; 171(11): 100–134. (in Russ.)] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-100-134
2. Яблокова Е.А., Горелов А.В., Сичинава И.В., Борисова Е.В., Полотнянко Е.Ю., Грамматопуло М.И. и др. Течение внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника у детей Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 132(8): 62–66. [Yablokova E.A., Gorelov A.V., Sichinava I.V., Borisova E.V., Polotnyanko E.Yu., Grammatopulo M.I. et al. For extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya 2016; 132(8): 62–66. (in Russ.)]
3. Kelsen J.R., Conrad M.A., Dawany N., Patel T., Shraim R., Merz A. et al. The unique disease course of children with very early onset-inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2020; 26(6): 909–918. DOI: 10.1093/ibd/izz214
4. Vavricka S.R., Rogler G., Gantenbein C., Spoerri M., Vavricka M.P., Navarini A.A. Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. Inflamm Bowel Dis 2015; 21(8): 1794–1800. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000429
5. Vadstrup K., Alulis S., Borsi A., Jorgensen T.R., Nielsen A., Munkholm P. et al. Extraintestinal manifestations and other comorbidities in ulcerative colitis and Crohn disease: a Danish nationwide registry study 2003–2016. Crohn's & Colitis 360 2019; 2(3): 1–10. DOI: 10.1093/crocol/otaa070
6. Greuter T., Bertoldo F., Rechner R., Straumann A., Biedermann L., Zeitz J. et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease: prevalence, presentation, and anti-TNF treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 65(2):200–206. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001455
7. Adike A., Carey E.J., Lindor K. Primary sclerosing cholangitis in children versus adults: lessons for the clinic. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2018; 12(10): 1025–1032. DOI: 10.1080/17474124.2018.1521719
8. Kucharska M., Daniluk U., Kwiatek-Sredzinska K.A., Wasilewska N., Filimoniuk A., Jakimiec P. et al. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease in children. Clin Exp Hepatol 2019; 5(3): 203–209. DOI: 10.5114/ceh.2019.87632
9. Yamamoto-Firusho J.K., Sanchez-Osorio M., Uribe M. Prevalence and factors associated with the presence of abnormal function liver tests in patients with ulcerative colitis. Ann Hepatol 2010; 9(4): 397–401
10. 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): 2848–2856. DOI 10.1097/MIB.0000000000000558
11. 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): 592–597. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000672
12. Valentino P.V., Kamath B.M. Liver Disease in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Springer, 2013; 95–104
13. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Шифрин О.С., Маев И.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2015; 25(2): 41–57. [Ivashkin V.T., Shirokova E.N., Maevskaya M.V., Pavlov C.S., Shifrin O.S., Maev I.V. et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian society on study of the liver on diagnostics and treatment of cholestasis. Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii 2015; 25(2): 41–57. (in Russ.)]
14. 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; 102:1042–1049. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01103.x
15. Adike A., Carey E.J., Lindor K. Primary sclerosing cholangitis in children versus adults: lessons for the clinic. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2018; 12(10):1025–1032. DOI: 10.1080/17474124.2018.1521719
16. Joo M., Abreu-e-Lima P., Farraye F., Smith T., Swaroop P., Gardner L. et al. Pathologic features of ulcerative colitis in patients with primary sclerosing cholangitis a case-control study. Am J Surg Pathol 2009; 33(6): 854–862. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318196d018
17. Navaneethan U., Venkatesh P.G., Mukewar S., Lashner B.A., Remzi F.H., McCullough A.J. et al. Progressive primary sclerosing cholangitis requiring liver transplantation is associated with reduced need for colectomy in patients with ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10(5): 540–6. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.01.006
18. Ricciuto A., Hansen B., Ngo B., Aloï M., Walters T.D., Church P.C. et al. Primary sclerosing cholangitis in children with inflammatory bowel diseases is associated with milder clinical activity but more frequent subclinical inflammation and growth impairment. Clin Gastroenterol Hepatol 2020; 18(7): 1509–1517.e7. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.08.048
19. Ali A.A., Carey E.J., Lindor K.D. The management of autoimmunity in patients with cholestatic liver diseases. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2016; 10(1): 73–91. DOI: 10.1586/17474124.2016.1095088
20. Deneau M.R., El-Matary W., Valentino P.L., Abdou R., Alqoaer K., Amin M. et al. The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: a multicenter, international collaboration. Hepatol 2017; 66(2): 518–527. DOI: 10.1002/hep.29204
21. Cotter J.M., Mack C.L. Primary sclerosing cholangitis: unique aspects of disease in children. Clin Liver Dis 2017; 10(5): 120–123. DOI: 10.1002/cld.672
22. Molla-Hosseini D. Primary sclerosing cholangitis. Primary sclerosing cholangitis. Current understanding, management and future developments. Springer, 2017; 73–82
23. Miloh T., Arnon R., Shneider B., Suchy F., Kerkar N. A retrospective single-center review of primary sclerosing cholangitis in children. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7(2): 239–45. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.10.019
24. Singal A.K., Stanca C.M., Clark V., Dixon L., Levy C., Odin J.A. et al. Natural history of small duct primary sclerosing cholangitis: a case series with review of the literature. Hepatol Int 2011; 5(3): 808–13. DOI: 10.1007/s12072-011-9260-4
25. Smolka V., Karaskova E., Tkachyk O., Aiglova K., Ehrmann J., Michalkova K. et al. Long-term follow-up of children and adolescents with primary sclerosing cholangitis and autoimmune sclerosing cholangitis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2016; 15(4): 412–8. DOI: 10.1016/s1499-3872(16)60088-7
26. Deneau M.R., Mack C., Perito E.R., Ricciuto A., Valentino P.V., Amin M. et al. The Sclerosing cholangitis outcomes

- in pediatrics (SCOPE) index: a prognostic tool for children. *Hepatol* 2021; 73(3): 1074–1087. DOI: 10.1002/hep.31393
27. Chavhan G.B., Roberts E., Moineddin R., Babyn P.S., Manson D.E. et al. Primary sclerosing cholangitis in children: utility of magnetic resonance cholangiopancreatography. *Pediatr Radiol* 2008; 38(8): 868–873. DOI: 10.1007/s00247-008-0918-6
  28. Berstad A.E., Aabakken L., Smith H-J., Aasen S., Boberg K.M., Schrumpf E. Diagnostic accuracy of magnetic resonance and endoscopic retrograde cholangiography in primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(4): 514–20. DOI: 10.1016/j.cgh.2005.10.007
  29. Lunder A.K., Hov J.R., Borthne A., Gleditsch J., Johannesen 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): 660–669. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.06.021
  30. Ringe K.I., Bergquist A., Lenzen H., Kartalis N., Manns M.P., Wacker F. et al. Clinical features and MRI progression of small duct primary sclerosing cholangitis (PSC). *Eur J Radiol* 2020; 129: 109101. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109101
  31. Fagundes E.D.T., Ferreira A.R., Hosken C.C., Queiroz T.C. N. Primary sclerosing cholangitis in children and adolescents. *Arq Gastroenterol* 2017; 54(4): 286–291. DOI: 10.1590/S0004-2803.201700000-50
  32. 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): 1012–1018. DOI: 10.1016/j.dld.2018.06.024
  33. Laborda T.J., Jensen M.K., Kavan M., Deneau M. Treatment of primary sclerosing cholangitis in children. *World J Hepatol* 2019; 11(1): 19–36. DOI: 10.4254/wjh.v11.i1.19

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:**

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.