BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-226-6-188-193

Взаимосвязь болезни Крона и острого панкреатита в педиатрической практике: обзор литературы

Хавкин А. И.[1], Трапезникова А. Ю.[2], Разгоняева А. Е.[2], Холостова В. В.[3], Кисленко А. А.[3]

[1] Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, Москва, Российская Федерация, (ул. Большая Серпуховская, 62, Москва, 115093, Россия)

[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Министерства здравоохранения РФ, (Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия)

[3] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия)

Для цитирования: Хавкин А. И., Трапезникова А. Ю., Разгоняева А. Е., Холостова В.В, Кисленко А.А. Взаимосвязь болезни Крона и острого панкреатита в педиатрической практике: обзор литературы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024; 226 (6): 188–193. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-226-6-188-193

✉ *Для переписки:*
Разгоняева Анастасия Евгеньевна
razgonyaeva1902@mail.ru

Хавкин Анатолий Ильич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А. В. Мазурина; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института

Трапезникова Анна Юрьевна, к. м. н., доцент; кафедра пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми

Разгоняева Анастасия Евгеньевна, клинический ординатор 2-го года, специальность педиатрия; кафедра пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми

Холостова Виктория Валерьевна, д. м. н., доцент кафедры детской хирургии детской хирургии имени академика Ю. Ф. Исакова; врач детский хирург хирургического гнойного отделением

Кисленко Алина Александровна, аспирант кафедры детской хирургии имени академика Ю. Ф. Исакова

Резюме

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — группа патологических состояний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включающая болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК). В современном мире настороженность по данным заболеваниям растет, ведь их характерной особенностью является вовлечение в патологический воспалительный процесс других органов, а также развитие местных и системных осложнений. Как правило, у детей ВЗК встречаются преимущественно в возрасте 12–16 лет. В последнее время внимание медицинского мира приковывает вопрос внекишечных проявлений БК. Патологические проявления, связанные с поражением кожи и слизистых оболочек, глаз, костно-суставной системы, поджелудочной железы — негативно сказываются как на физическом, так и на психологическом здоровье ребенка. Такая патология, связанная с нарушением работы поджелудочной железы, как острый панкреатит (ОП), нередко встречается у пациентов с ВЗК и является одной из основных причин госпитализации по поводу заболеваний системы пищеварения. По статистике заболеваемость колеблется от 15 до 40 случаев на 100 000 в год в европейских странах. По мнению гастроэнтерологического общества, имеются различные варианты течения острого панкреатита, возникающие у пациентов с ВЗК из-за самого заболевания, так и являющиеся побочным эффектом лекарственной терапии. Однако пациенты с ВЗК подвержены повышенному риску развития как острого, так и хронического панкреатита. В этой популяции особенно часто встречается АР, вызванная лекарственными препаратами. В данном обзоре мы рассматриваем взаимосвязь и взаимовлияние этих двух заболеваний.

EDN: EWSHSM

Ключевые слова: дети, болезнь Крона, панкреатит, поджелудочная железа

BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-226-6-188-193

Relationship of Crohn's disease and acute pancreatitis in pediatric practice: literature review

A. I. Khavkin[1], A.Yu. Trapeznikova[2], A. E. Razgonyaeva[2], V.V. Kholostova[3], A. A. Kislenko[3]

[1] Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, (62, Bolshaya Serpukhovskaya Str., Moscow, 115093, Russia)

[2] St. Petersburg State Pediatric Medical University, (2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia)

[3] N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, (1, Ostrovitianova str. Moscow, 117997, Russia)

For citation: Kharitonova L. A., Grigoryev K. I. The current state of the problem of intestinal microbiota according to pediatricians. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024; 226 (6): 188–193. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-226-6-188-193

✉ *Corresponding author:*
Anastasia E. Razgonyaeva
razgonyaeva1902@mail.ru

Anatoly Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the department of gastroenterology and dietology named after A. V. Mazurin; Professor, Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases, Medical Institute; *ORCiD: 0000–0001–7308–7280*

Anna Yu. Trapeznikova, MD, PhD; Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general childcare; *ORCiD:* 0000–0003–4461–4322

Anastasia E. Razgonyaeva, clinical resident of the 2nd year, specialty pediatrics; Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general childcare; *ORCiD: 0000–0002–4997–7037*

Victoria V. Kholostova, MD, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery named after Academician Yu. F. Isakov; pediatric surgeon of the surgical purulent department; *ORCiD: 0000–0002–3463–9799*

Alina A. Kislenko, postgraduate student of the Department of Pediatric Surgery named after Academician Yu. F. Isakov; *ORCiD: 0000–0002–5530–4410*

Summary

Inflammatory bowel diseases (IBD) are a certain group of pathologic conditions of the gastrointestinal tract (GIT), including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). In the modern world, vigilance for these diseases is growing, because their characteristic feature is the involvement of other organs in the pathological inflammatory process, as well as the development of local and systemic complications. As a rule, in children CCD occurs mainly at the age of 12–16 years. Recently, the attention of the medical world has been drawn to the issue of extraintestinal manifestations of CD. Pathological manifestations associated with lesions of the skin and mucous membranes, eyes, bone and joint system, pancreas, negatively affect both physical and psychological health of the child. Such pathology associated with pancreatic malfunction, such as acute pancreatitis (AP) often occurs in patients with inflammatory bowel disease and is one of the main causes of hospitalization for diseases of the digestive system. According to statistics, the incidence ranges from 15 to 40 cases per 100,000 per year in European countries. According to the Gastroenterological Society, there are different variations in the course of acute pancreatitis, whether occurring in patients with IBS due to the disease itself or as a side effect of drug therapy. However, IBD patients are at increased risk of developing both acute and chronic pancreatitis. In this review, we consider the relationship and mutual influence of these two pathologies.

Keywords: children, Crohn's disease, pancreatitis, pancreas

Введение

Болезнь Крона (БК) — многофакторное воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), характеризующееся рецидивирующе-ремиттирующим течением с прогрессирующим поражением кишечника [1]. В настоящее время этиология и патогенез остаются не до конца изученными [2]. Число пациентов, страдающих данным заболеванием, неуклонно растет как у взрослых, так и у детей разного возраста. Приблизительно у 25% пациентов БК диагностирована в раннем детском и подростковом периодах [3]. В последнее десятилетие заболеваемость и распространенность БК значительно увеличились, особенно у педиатрических пациентов с 5,2 на 100 000 (95% доверительный интервал (ДИ), 4,3–6,2) в 1994 году до 7,9% на 100 000 (95% ДИ, 6,9–9,0) в 2009 году (p<0,0001) [4]. Имеются отдельные описания заболевания у детей в возрасте до 1 года. Отмечено также, что мальчики болеют чаще девочек [5, 6]. Среди «маленьких пациентов» БК протекает более агрессивно, имеет распространенный характер и быстропрогрессирующее изменение тяжести заболевания, нежели чем у взрослых. Также различного рода осложнения, требующие оперативного вмешательства, более вероятны у пациентов

с дебютом БК в детстве. Первичная заболеваемость болезнью Крона составляет 2–4 человека на 100 000 населения в год, распространенность — 30–50 случаев на 100 000 населения. Внекишечные проявления включают до 24% детей с данной патологией. Пациенты с БК подвержены повышенному риску развития острого панкреатита по сравнению с общей популяцией [7, 8]. Исследования показали 3–4-кратное увеличение риска развития острого поражения поджелудочной железы у пациентов, страдающих БК, и 2-кратный риск у пациентов с язвенным колитом [9, 10]. Большинство случаев острого панкреатита имеют идентифицируемую этиологию, однако описаны случаи как острый идиопатический панкреатит [11]. Исследователи указывают БК как возможную причину развития панкреатита [12, 13]. В настоящее время отсутствуют работы, изучавшие прогностические последствия острого идиопатического панкреатита в условиях воспалительного заболевания кишечника (ВЗК).

Поражение поджелудочной железы

Патологии поджелудочной железы нередко обнаруживаются у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и представляют определенную группу состояний, которые включают: острый панкреатит, хронический панкреатит, аутоиммунный панкреатит, бессимптомную экзокринную недостаточность, повышение уровня ферментов и аномалии развития. В 1950 году Ball W. P. с соавт. [14] впервые сообщили о поражениях поджелудочной железы у пациентов, страдающих ЯК, обнаруженных на вскрытии. В дальнейшем Chapin L. E. с соавт. [15] в 1956 году, исследуя препараты поджелудочной железы, обнаружили гистологические изменения в виде интерлобарного и перидуктального фиброза и отека ацинарных клеток, которые они связывали с региональным энтеритом, развившемся у пациентов на фоне БК. Кроме того, в 1967 году Frey C. F. сообщил о случае острого панкреатита как осложнения язвенного колита [16]. В дальнейшем в зарубежной литературе появлялись новые подтверждения описаний панкреатита, диагностированного на фоне течения ВЗК [17, 18].

В основе острых панкреатитов лежит ферментативное поражение ПЖ, носящее атокаталический характер. Выделяют две группы причин заболеваний. К первой группе относят факторы, затруднение оттока панкреатического сока по протокам ПЖ и приводящие к первичному поражению ацинарных клеток с развитием первично-ацинарной формы заболевания.

В настоящее время в качестве возможных причин возникновения гиперферментемии или панкреатита с воспалительными заболеваниями кишечника рассматривают нарушения со стороны работы иммунной системы, наследственную предрасположенность, нарушения микроциркуляции, нерациональное питание, дегидратация, метаболические нарушения [7]. Также частыми причинами острого панкреатита являются желчекаменная болезнь (ЖКБ), аутоиммунные заболевания и осложнения, возникшие при проведение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии или энтероскопии [7]. Известно, что в патогенезе ВЗК лежит аутоиммунный компонент. Stocker W. С соавт. [19] сообщили, что антитела к GP2 антигену центроацинарных клеток поджелудочной железы были обнаружены в крови 39% и 4% пациентов с БК и ЯК, соответственно. Borkje B. с соавт. [20] описали четыре случая развития склерозирующего холангита и хронического панкреатита на фоне течения ВЗК. Однако остается открытым вопрос о взаимосвязи повышения уровней ферментов поджелудочной железы со степенью тяжести и гистологической активностью ВЗК. В одном исследовании учеными была получена корреляционная зависимость этих параметров [21], в то время как в другом сообщалось об отсутствии корреляции изменений уровня амилазы в сыворотке крови и прогрессированием БК [22].

По результатам исследований, одной из причин возникновения острого панкреатита является побочный эффект лекарственной терапии при БК. Такие препараты как тиопурины и 5-АСК чаще всего вызывают осложнения в виде лекарственно-индуцированного панкреатита. Как правило, панкреатит, вызванный препаратами пуриновых антиметаболитов, протекает без тяжелой клинической и лабораторной картин, а также подвержен быстрому купированию симптомов. Этот побочный эффект может тормозить дальнейшую терапию больных.

Одной из причин развития острого панкреатита у пациентов с БК является желчекаменная болезнь. Связь между ЖКБ и ВЗК была описана около 50 лет назад. Хотя большая часть исследований не представляет данных о большом риске развития ЖКБ при ЯК, существует повышенная опасность при БК, которая определяется от 11 до 34%, по сравнению с общей популяцией (7–15%).

В одном крупном проспективном исследовании «случай–контроль» Parente F. и соавт. обнаружили высокую вероятность развития ЖКБ после разграничения полученных показателей по следующим пунктам: возраст, пол и индекс массы тела. Факторы риска образования камней в желчном пузыре при БК включают предыдущую резекцию кишечника (>30 см и количество резекций), вовлечение подвздошной и ободочной кишок, количество госпитализаций (≥3), количество рецидивов (≥3), а также питание родителей. У пациентов с БК обнаруживаются как холестериновые, так и пигментные камни. Причины для образования такого рода камней, следующие: нарушение кишечно-печеночного движения желчных кислот и увеличение билирубина в желчевыводящих путях; гипофункция желчного пузыря; уменьшение опорожнения желчного пузыря вследствие неправильного питания или голодания [23].

Внекишечные проявления могут затрагивать разные органы и системы, оказывая негативное влияние на физическое состояние и качество жизни больных. Желчнокаменная болезнь чаще всего выявляется у пациентов с БК, нежели чем у населения в целом, и пациенты с БК обладают вдвое увеличенным риском возникновения камней различной структуры в желчном пузыре [24].

Также, в исследовании, посвященном таким факторам возникновения острого панкреатита, как ЖКБ и токсикогенное действие медикаментозной терапии, при помощи визуализационных тестов подробно описывались 4 случая. По результатам обследования, было выявлено, что у всех пациентов с острым панкреатитом была БК. В 3 из 4 случаев острый панкреатит был вызван медикаментозным лечением, в то время как в одном случае причиной были камни в желчном пузыре. Два случая медикаментозного панкреатита были вызваны азатиоприном, и один случай был вызван месаламином. Все пациенты с медикаментозным панкреатитом были молодыми (17 лет), острый панкреатит протекал в легкой форме. Кроме того, азатиоприн вызвал в двух случаях значительное повышение уровня амилазы, и после его отмены уровень амилазы нормализовался. В целом, 76% пациентов в исследовании получали 5-АСК, 68,1% кортикостероидов, 31,5% азатиоприна, 10,7% метотрексата, 15,8% инфликсимаба и 4,5% адалимумаба. Что касается поджелудочной железы в целом, то острый панкреатит был наиболее распространенным проявлением, и кумулятивный показатель заболеваемости составил 0,76%, при среднем периоде наблюдения 5,8 лет. Все случаи имели место у пациентов с БК. Совокупная частота острого панкреатита у пациентов с БК составила 2% [24, 25, 26].

Аутоиммунный панкреатит у пациентов с болезнью Крона

Аутоиммунный панкреатит (АИП) — редкое системное заболевание поджелудочной железы неизвестной этиологии. Один из вариантов ХП, сопровождающийся выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией с прогрессирующим фиброзом и функциональной недостаточностью. АИП подразделяется на 2 типа: при первом типе имеется значительное увеличение IgG4 в крови, а также выраженный флебит и муароформный фиброз; при втором типе, встречающийся преимущественно в молодом возрасте, как правило, IgG4 в пределах нормы, флебит и фиброз выражены меньше, а ассоциированность с БК около 30% [27].

На сегодняшний день в педиатрии зарегистрировано чуть больше 50 случаев заболевания аутоиммунным панкреатитом, при этом самыми патогномоничными симптомами являются желтуха, потеря массы тела и болезненность в животе. У половины больных АП развивается сахарный диабет, при этом могут быть обнаружены аутоантитела к островкам В-клеткам ПЖ, глютамилдекарбоксилазе и тирозинфосфатаза -подобному белку. На момент постановки данного диагноза средний возраст детей, преимущественно мальчиков, составляет 13–14 лет. Распространенность АИП 2 типа, связанного с ВЗК, в педиатрической практике составляет около 25–27% случаев [28, 29].

Возникновение бессимптомной гиперэнзимемии у пациентов с ВЗК является распространенным явлением несмотря на то, что клиническая значимость этого состояния остается неясной [27, 30, 31]. Было сформулировано несколько гипотез, объясняющих бессимптомное повышение панкреатических ферментов при патологии кишечника, включая иммунные нарушения, нарушения микроциркуляции, белково-энергетическую недостаточность и патологическую абсорбцию панкреатической амилазы/липазы воспаленной слизистой кишки [27].

Диагностика АП базируется на сочетании клинических, иммунологических данных и результатов лучевых методов обследования.

По данным литературы инструментальным методом диагностики первой линии является трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, показывающее все признаки воспалительного процесса поджелудочной железы с неравномерным сужением панкреатического протока. Тем не менее, для выявления более специфических симптомов (неравномерность главного протока поджелудочной железы, капсульный ободок, сужение общего желчного протока в пределах увеличенной головки поджелудочной железы) может понадобится магнитно-резонансная холангиопанкреатография [32]. Появление эндоскопического ультразвукового исследования открыло новые возможности в диагностике патологии ПЖ, в частности, детальной визуализации ее структуры, а также тонкоигольной прицельной биопсии и аспирации. По данным эндо-УЗИ ПЖ при АП диффузно увеличена, гипоэхогенна, очагово уплотнена, может выявляться расширение Вирсунгова протока.

В педиатрии лечением АИП являются пероральные кортикостероиды, а именно преднизолон, в дозировке 1–1,5 мг/кг/день до максимальной дозы 40–60 мг в течение двух-четырех недель. В случае нарастания тяжести заболевания и развития активности процесса, можно прибегнуть к метилпреднизолону, тиопуринам или ингибитору фактора некроза опухоли альфа, т. е. инфликсимабу- препарату, применяемому при сопутствующем ВЗК [33].

Формирование хронического панкреатита при ВЗК характеризуется рядом особенностей таких, как выраженная патология со стороны панкреатического протока с образованием псевдокист и отсутствие кальцинатов в паренхиме поджелудочной железы [34].

Роль генетических факторов во взаимосвязи панкреатита с ВЗК

Сочетание генетической детерминированности, иммунных дефектов и факторов внешней среды по-разному отображаются в патогенезе заболеваний поджелудочной железы, связанных с ВЗК. Впрочем, хоть и вклад генетики в происхождение самого панкреатита достаточно ясен, информации о его взаимосвязи с БК представлено недостаточно [35]. В самом деле, доказано, что наследственные причины составляют менее 10% развития острого панкреатита у детей, а генетическая обусловленность развития хронического панкреатита около 75% [36].

Гены повышенного риска развития панкреатита кодируют протеолитические ферменты, ингибиторы трипсина или другие ферменты, высоко экспрессируемые в поджелудочной железе, а также цитокины, вовлеченные в данный воспалительный ответ [28]. Основные наследственные вариации, связанные с ранней активностью профермента трипсиногена, были обнаружены в трансмембранном регуляторе муковисцидоза-гене CFTR, гене SPINK1, серин -протеазе 1(PRSS1) и химотрипсине. Все варианты гаплоидных генотипов вышеперечисленных генов, так или иначе, тесно связаны с незамедлительным прогрессированием острого панкреатита, а также увеличением риска развития хронического панкреатита у детей приблизительно в 10 раз [36]. Для наследственных форм панкреатита характерна ранняя манифестация, а также быстрое прогрессирование от начального эпизода острого панкреатита до хронических форм. По данным крупного международного исследования, медиана составляет 3,79 года [37]. Результаты другого исследования свидетельствуют, что наследственный панкреатит у взрослых имеет высокий риск (около 55%) развития аденокарциномы поджелудочной железы [38]. Частота развития рака поджелудочной железы в детской популяции остается неизвестной.

Большое внимание также было уделено гену миозина (MYO9B) кодирующий белок миозин-IXb, который в свою очередь экспрессируется в эпителии кишечника, участвуя в его защитной функции. Немногочисленные аллельные формы данного гена были связаны с нарушением кишечной проницаемости, и как следствием с воспалительными заболеваниями кишечника. Дальнейшие исследования выявили, что ВЗК и панкреатит имеют идентичную дисфункцию иммунной системы, модифицированную экспрессию и повышение таких цитокинов, как: IL-1β, IL-6, IL-8 и IL-10, что свидетельствует о значительной склонности детей с воспалительными заболеваниями кишечника к развитию поражений поджелудочной железы в дальнейшем.

Дети с болезнью Крона и вторичным панкреатитом не предъявляют типичных для панкреатита жалоб на боли в животе, но при проведении комплексного инструментального исследования выявляются признаки поражения ПЖ (увеличение размеров, признаки фиброза, расширение Вирсунгова протока).

Заключение

Таким образом, БК является одним из отягощающих факторов течения острого панкреатита у детей. В педиатрической практике эти две взаимосвязанных патологии могут протекать совершенно непредсказуемо. Острый панкреатит способен осложнить течение БК и наиболее выявляемыми причинами служат желчекаменная болезнь и токсикогенное действие таких препаратов, как тиопурины и 5-АСК. Аутоиммунный панкреатит, в свою очередь, признан не так давно, но его большое значение в дифференциальной диагностике панкреатита у детей с ВЗК необходимо принимать во внимание. Тем самым, можно сделать вывод, что дальнейший прогноз и качество жизни детей, напрямую зависит от правильно подобранной терапии и своевременно поставленного диагноза.

Литература | References

1. Baumgart D. C., Sandborn W. J. Crohn's disease. *Lancet*. 2012 Nov 3;380(9853):1590–605. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60026-9.
2. Osman K. T., Hoque A., Pasam R. T. et al. Acute idiopathic pancreatitis is associated with more aggressive disease course in Crohn's disease but not in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol.* 2023 May 22;23(1):171. doi: 10.1186/s12876-023-02790-8.
3. Ghione S., Sarter H., Fumery M., Armengol-Debeir L., Savoye G., Ley D. et al.; Epimad Group. Dramatic increase in incidence of ulcerative colitis and Crohn's disease (1988–2011): a population-based study of French adolescents. *Am J Gastroenterol.* 2018 Feb;113(2):265–272. doi: 10.1038/ajg.2017.228.
4. Benchimol E. I., Fortinsky K. J., Gozdyra P., Van den Heuvel M., Van Limbergen J., Griffiths A. M. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm. Bowel. Dis*. 2011 Jan;17(1):423–39. doi: 10.1002/ibd.21349.
5. Khavkin A. I., Novikova V. P., Trapeznikova A. Yu., Yablokova E. A., Erokhina M. I., Chibrina E. V. *Voprosy dietologii*. 2023;13(1):30–35. (in Russ.) doi: 10.20953/2224-5448-2023-1-30-35.

   Хавкин А. И., Новикова В. П., Трапезникова А. Ю., Яблокова Е. А., Ерохина М. И., Чибрина Е. В. Воспалительные заболевания кишечника и гельминтозы. *Вопросы диетологии*. 2023. Т. 13. № 1. С. 30–35. DOI: 10.20953/2224-5448-2023-1-30-35.
6. Khavkin A. I., Naletov A. V., Shumilov P. V., Sitkin S. I., Marchenko N. A. Dietary aspects in the treatment of inflammatory bowel disease. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition).* 2024; 22(1): 51–62. (In Russ.) doi: 10.20953/1727-5784-2024-1-51-62.

   Хавкин А. И., Налетов А. В., Шумилов П. В., Ситкин С. И., Марченко Н. А. Диетические аспекты лечения воспалительных заболеваний кишечника. *Вопросы детской диетологии*. 2024; 22(1): 51–62. doi: 10.20953/1727-5784-2024-1-51-62.
7. Iida T., Wagatsuma K., Hirayama D. et al. The etiology of pancreatic manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2019 Jun 26;8(7):916. doi: 10.3390/jcm8070916.
8. Khavkin A. I., Alimov M. M., Alimov M. M., Yablokova E. A., Erokhina M. I. Sarcopenia and Crohn's disease in children. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition).* 2024; 22(1): 73–78. (In Russ.) doi: 10.20953/1727-5784-2024-1-73-78.

   Хавкин А. И., Алимов М. М., Алимов М. М., Яблокова Е. А., Ерохина М. И. Саркопения и болезнь Крона у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2024; 22(1): 73–78. doi: 10.20953/1727-5784-2024-1-73-78.
9. Blomgren K. B., Sundström A., Steineck G., Genell S., Sjöstedt S., Wiholm B. E. A swedish case-control network for studies of drug-induced morbidity–acute pancreatitis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;58(4):275–83. doi: 10.1007/s00228-002-0471-4.

10. Munk E. M., Pedersen L., Floyd A., Norgard B., Rasmussen H. H., Sorensen H. T. Inflammatory bowel diseases, 5-aminosalicylic acid and sulfasalazine treatment and risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(5):884–8. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.04123.x.
11. Ramos L. R., Sachar D. B., DiMaio C. J., Colombel J. F., Torres J. Inflammatory bowel disease and pancreatitis: a review. *J Crohn's colitis*. 2016;10(1):95–104. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv153.
12. Bermejo F., Lopez-Sanroman A., Taxonera C. et al. Acute pancreatitis in inflammatory bowel disease, with special reference to azathioprine-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(5):623–8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03746.x.
13. Okano A., Takakuwa H., Nishio A. Idiopathic pancreatitis may be associated with ulcerative colitis. *Intern Med*. 2003 Jan;42(1):125–6. doi: 10.2169/internalmedicine.42.125.
14. Ball W. P., Baggenstoss A. H., Bargen J. A. Pancreatic lesions associated with chronic ulcerative colitis. *Arch Pathol (Chic)*. 1950 Sep;50(3):347–58. PMID: 15433704.
15. Chapin L. E., Scudamore H. H., Baggenstoss A. H., Bargen J. A. Regional enteritis: Associated visceral changes. *Gastroenterology*. 1956 Mar;30(3):404–15. PMID: 13305757.
16. Frey C. F. Acute pancreatitis as a complication of ulcerative colitis and collagen disease. *Univ. Univ Mich Med Cent J*. 1967 Jan-Feb;33(1):18–21. PMID: 6037879.
17. Meltzer S. J., Korelitz B. I. Pancreatitis and duodenopancreatic reflux in Crohn's disease. Case report and review of the literature. *J Clin Gastroenterol*. 1988 Oct;10(5):555–8. doi: 10.1097/00004836-198810000-00016.
18. Seyrig J. A., Jian R., Modigliani R., Golfain D., Florent C., Messing B., Bitoun A. Idiopathic pancreatitis associated with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 1985 Dec;30(12):1121–6. doi: 10.1007/BF01314044.
19. Stöcker W., Otte M., Ulrich S., Normann D., Finkbeiner H., Stöcker K., Jantschek G., Scriba P. C. Autoimmunity to pancreatic juice in Crohn's disease. Results of an autoantibody screening in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1987;139:41–52. doi: 10.3109/00365528709089774.
20. Borkje B., Vetvik K., Odegaard S., Schrumpf E., Larssen T. B., Kolmannskog F. Chronic pancreatitis in patients with sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1985 May;20(4):539–42. doi: 10.3109/00365528509089693.
21. Heikius B., Niemelä S., Lehtola J., Karttunen T. J. Elevated pancreatic enzymes in inflammatory bowel disease are associated with extensive disease. *Am J Gastroenterol*. 1999 Apr;94(4):1062–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01015.x.
22. Hegnhoj J., Hansen C. P., Rannem T., Sobirk H., Andersen L. B., Andersen J. R. Pancreatic function in Crohn's disease. *Gut*. 1990 Sep;31(9):1076–9. doi: 10.1136/gut.31.9.1076.
23. Parente F., Pastore L., Bargiggia S. et al. Incidence and risk factors for gallstones in patients with inflammatory bowel disease: a large case-control study. *Hepatology*. 2007 May;45(5):1267–74. doi: 10.1002/hep.21537.
24. Fousekis F. S., Katsanos K. H., Theopistos V. T. et al. Hepatobiliary and pancreatic manifestations in inflammatory bowel diseases: a referral center study. *BMC Gastroenterology*. 2019 Apr 3;19(1):48. doi: 10.1186/s12876-019-0967-3.
25. Douros A., Bronder E., Andersohn F. et al. Drug-induced acute pancreatitis: results from the hospital-based Berlin case-control surveillance study of 102 cases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(7):825–34. doi: 10.1111/apt.12461.
26. Chaparro M., Ordas I., Cabre E. et al. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 3931 patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(7):1404–10. doi: 10.1097/MIB.0b013e318281f28f.
27. Edera P., Verstockb B., Culverc E., Dragonid G., Kredele L. I. Autoimmune Pancreatitis in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Real-World Multicentre Collaborative ECCO CONFER Study. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2023 Nov 24;17(11):1791–1799. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad097.
28. Lee H. M., Deheragoda M., Harrison P., Devlin J., Sellars M., Hadzic N., Dhawan A., Grammatikopoulos T. Autoimmune pancreatitis in children: A single centre experience in diagnosis, management and long term follow up. *Pancreatology*. 2019 Jan;19(1):169–176. doi: 10.1016/j.pan.2018.11.004.
29. Cucinotta U., Romano C., Dipasquale V. Pancreatic Associated Manifestations in Pediatric Inflammatory Bowel Diseases. *Genes (Basel)*. 2021 Aug 31;12(9):1372. doi: 10.3390/genes12091372.
30. Le Large-Guiheneuf C, Hugot JP, Faure C, Munck A, Mougenot JF, Navarro J, Cézard JP. Atteintes pancréatiques dans les maladies inflammatoires du tube digestif de l'enfant [Pancreatic involvement in inflammatory bowel diseases in children]. *Arch Pediatr*. 2002 May;9(5):469–77. French. doi: 10.1016/s0929-693x(01)00828-4.
31. Knafelz D., Panetta F., Monti L., Bracci F., Papadatou B., Torre G., Dall'Oglio L., Diamanti A. Chronic pancreatitis as presentation of Crohn's disease in a child. *World J. Gastroenterol.* 2013 Aug 21;19(31):5204–6. doi: 10.3748/wjg.v19.i31.5204.
32. Notohara K. IgG4-related sclerosing cholangitis with a correlation with imaging findings. *J Med Ultrason (2001)*. 2021 Oct;48(4):581–594. doi: 10.1007/s10396-021-01148-5.
33. Pagliari D., Cianci R., Rigante D. The Challenge of Autoimmune Pancreatitis. *Pancreas*. 2019 May/Jun;48(5):605–612. doi: 10.1097/MPA.0000000000001307.
34. Yablokova E. A., Khavkin A. I., Polyanskaya A. V., Chebysheva S. N., Lokhmatov M. M., Erokhina M. I., Chibrina E. V. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children: focus on the musculoskeletal system. *Vopr. prakt. pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2023; 18(4): 64–74. (In Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2023-4-64-74.

    Яблокова Е. А., Хавкин А. И., Полянская А. В., Чебышева С. Н., Лохматов М. М., Ерохина М. И., Чибрина Е. В. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника у детей: фокус на опорно-двигательный аппарат. *Вопросы практической педиатрии*. 2023; 18(4): 64–74. doi: 10.20953/1817-7646-2023-4-64-74.
35. Li P., Chen K., Mao Z., Luo Y., Xue Y., Zhang Y., Wang X., Zhang L., Gu S., Dou, D. Association between Inflammatory Bowel Disease and Pancreatitis: A PRISMA-Compliant Systematic Review. *Gastroenterol Res Pract*. 2020 Aug 3;2020:7305241. doi: 10.1155/2020/7305241.
36. Uc A., Husain S. Z. Pancreatitis in Children. *Gastroenterology*. 2019 May;156(7):1969–1978. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.043.
37. Liu Q. Y., Abu-El-Haija M., Husain S. Z., Barth B., Bellin M., Fishman D. S. et al. Risk Factors for Rapid Progression From Acute Recurrent to Chronic Pancreatitis in Children: Report From INSPPIRE. J *Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 Aug;69(2):206–211. doi: 10.1097/MPG.0000000000002405.
38. Rebours V., Boutron-Ruault M. C., Schnee M. et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol*. 2008 Jan;103(1):111–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01597.x.