

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-231-11-184-193>

Актуальные проблемы склерозирующего холангита у детей

Волынец Г.В.^{1,2}, Потапов А.С.^{3,5}, Хавкин А.И.⁴, Никитин А.В.¹, Сковрцова Т.А.¹

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, (ул. Талдомская, д. 2, 125412, Москва, Россия)

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, (ул. Островитянова 1, Москва, 117997, Россия)

³ Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Ломоносовский просп, 2, стр. 1, 119991, Москва, Россия)

⁴ ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства» Министерства здравоохранения Московской области, (ул. Большая Серпуховская, д. 62, Москва, 115093, Россия)

⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), (ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119048, Россия)

Для цитирования: Волынец Г.В., Потапов А.С., Хавкин А.И., Никитин А.В., Сковрцова Т.А. Актуальные проблемы склерозирующего холангита у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(11): 184–193 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-231-11-184-193

✉ Для переписки:

Волынец

Галина Васильевна

volynec_g@mail.ru

Волынец Галина Васильевна, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отдела гастроэнтерологии; профессор кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии факультета дополнительного профессионального образования

Потапов Александр Сергеевич, д.м.н., профессор, начальник центра воспалительных заболеваний кишечника у детей, заведующий гастроэнтерологическим отделением; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А.В. Мазурина; профессор кафедры педиатрии

Никитин Артём Вячеславович, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела гастроэнтерологии, ассистент кафедры гастроэнтерологии

Сковрцова Тамара Андреевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела гастроэнтерологии, доцент кафедры гастроэнтерологии; заведующая отделением гастроэнтерологии; главный внештатный детский специалист-гастроэнтеролог Департамента здравоохранения города Москвы

Резюме

Склерозирующий холангит (СХ) – редкое хроническое заболевание, характеризующееся воспалением и прогрессирующим облитерирующим фиброзом внутрипеченочных и/или внепеченочных желчных протоков. Диагностика основывается на холангиограмме, показывающей расширение желчных протоков, сужение и облитерацию желчного дерева, а также гистологически на наличии воспалительного поражения желчных протоков, приводящего к перидуктальному фиброзу. У детей наиболее распространенный СХ связан с выраженными аутоиммунными проявлениями, перекрывающимися с таковыми при аутоиммунном гепатите (АИГ); эта форма известна как аутоиммунный склерозирующий холангит, АСК. И наоборот, первичный СХ (ПСХ), состояние, при котором термин «первичный» указывает на то, что этиология и патогенез неизвестны, в педиатрии встречается редко. Вторичный СХ (ВСХ) определяет холангиопатию, связанную с идентифицируемой этиологией, такой как иммунодефицит, инфекции или гематологические нарушения. АСК и ПСХ тесно связаны с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). АСК биохимически хорошо реагирует на иммунодепрессанты и урсодезоксихолевую кислоту (УДХК). Первичные формы лечатся исключительно пероральным применением УДХК, тогда как при вторичных формах медикаментозное лечение зависит от основной этиологии. Несмотря на лечение, СХ часто прогрессирует до билиарного цирроза и терминальной стадии заболевания печени, требующей трансплантации печени. Заболевание может рецидивировать после трансплантации. Для улучшения прогноза этого инвалидизирующего заболевания печени необходимо лучшее понимание патогенетических механизмов и совершенствование методов лечения.

Ключевые слова: аутоиммунный склерозирующий холангит, первичный склерозирующий холангит, дети

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: MJTCCK





Current problems of sclerosing cholangitis in children

G.V. Volynets^{1,2}, A.S. Potapov^{3,5}, A.I. Khavkin⁴, A.V. Nikitin¹, T.A. Skvortsova¹

¹ Veltischev Research and Clinical Institute for pediatrics and pediatric surgery at the Pirogov Russian National Research Medical University, (2, st. Taldomskaya, Moscow, 125412, Russia)

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, (1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia)

³ National Medical Research Center for Children's Health, (2, building 1., Lomonosovsky Prospect, Moscow, 119991, Russia)

⁴ Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, (62 Bolshaya Serpukhovskaya, str., Moscow, 115093, Russia)

⁵ Sechenov University, (8–2 Trubetskaya str. Moscow, 119991, Russia)

For citation: Volynets G.V., Potapov A.S., Khavkin A.I., Nikitin A.V., Skvortsova T.A. Current problems of sclerosing cholangitis in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(11): 184–193. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-231-11-184-193

✉ **Corresponding author:**

Galina V. Volynets
volynec_g@mail.ru

Galina V. Volynets, Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher, Head of the Department of Gastroenterology; Professor of the Department of Innovative Pediatrics and Pediatric Surgery, Faculty of Additional Professional Education; ORCID: 0000–0002–5413–9599, Scopus Author ID: 8239679700

Alexander S. Potapov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Center for Inflammatory Bowel Diseases in Children, Head of the Gastroenterology Department; Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology; ORCID: 0000–0003–4905–2373, Scopus Author ID: 7201761490

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the department of gastroenterology and dietology named after A.V. Mazurin; Professor, Department of Pediatrics, Medical Institute; ORCID: 0000–0001–7308–7280

Artem V. Nikitin, PhD, leading researcher of the gastroenterology department, assistant of the gastroenterology department; ORCID: 0000–0001–8837–9243

Tamara A. Skvortsova, PhD, Leading Researcher, Gastroenterology Department, Associate Professor, Gastroenterology Department; Head of the Gastroenterology Department; Chief Pediatric Gastroenterologist, Moscow City Health Department; ORCID: 0000–0002–6525–8665

Summary

Sclerosing cholangitis (SC) is a rare chronic disease characterized by inflammation and progressive obliterative fibrosis of the intrahepatic and/or extrahepatic bile ducts. Diagnosis is based on a cholangiogram showing dilatation of the bile ducts, narrowing and obliteration of the biliary tree, and histologically the presence of inflammatory lesions of the bile ducts leading to periductal fibrosis. In children, the most common SC is associated with prominent autoimmune manifestations, overlapping with those of autoimmune hepatitis (AIH); this form is known as autoimmune sclerosing cholangitis, ASC. Conversely, primary SC (PSC), a condition in which the term “primary” indicates that the etiology and pathogenesis are unknown, is rare in pediatrics. Secondary SC (SSC) defines cholangiopathy associated with an identifiable etiology, such as immunodeficiency, infection, or hematologic disorder. ASC and PSC are closely associated with inflammatory bowel diseases (IBD). ASC responds biochemically well to immunosuppressants and ursodeoxycholic acid (UDCA). Primary forms are treated exclusively with oral UDCA, whereas in secondary forms, drug treatment depends on the underlying etiology. Despite treatment, SC often progresses to biliary cirrhosis and end-stage liver disease requiring liver transplantation. The disease may recur after transplantation. To improve the prognosis of this disabling liver disease, a better understanding of the pathogenetic mechanisms and improved treatment methods are needed.

Keywords: autoimmune sclerosing cholangitis, primary sclerosing cholangitis, children

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

Введение

От нагрузки различными антигенами, поступающими с кровотоком из портальной вены, печень защищают сложные иммунологические процессы, что позволяет ей выполнять непрерывную метаболическую роль в биотрансформации ксенобиотиков. Здоровому гомеостазу, наряду с тщательно организованной двунаправленной

энтерогепатической циркуляцией, способствует толерантность печёночной иммунорегуляторной сети. При нарушении иммунологической толерантности развиваются различные аутоиммунные заболевания печени (АЗП). Триггеры возникающих иммунологических нарушений в настоящее время не определены, но считается, что развитие

АЗП является результатом сочетания генетических факторов риска и воздействия окружающей среды, которые в значительной степени находятся вне контроля человека [1].

Склерозирующий холангит (СХ) – это хроническое воспалительное заболевание, поражающее как внутрипеченочные, так и внепеченочные желчные протоки, характеризуется воспалением и прогрессирующим облитерирующим фиброзом, дилатацией, сужением и облитерацией пораженных желчных протоков, а также гистологически перидуктальным фиброзом, возникающим в результате хронического воспалительного процесса [2, 3, 4].

Первоначально об этом клиническом состоянии сообщалось только у взрослых пациентов. В настоящее время СХ является хорошо известным заболеванием печени, описанным во всех возрастных группах, включая детей, у которых, однако, имеются некоторые уникальные особенности этого патологического процесса [5]. СХ связан с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) примерно у 70–80% пациентов [2]. Можно выделить

первичную форму СХ, причина и патогенез которой неизвестны, вторичную форму СХ, связанную с рядом других заболеваний, включая иммунологические, гематологические и генетические нарушения, и форму СХ с выраженными аутоиммунными характеристиками, называемую аутоиммунный склерозирующий холангит (АСХ), который чаще диагностируется у детей, чем у взрослых [2, 3, 4].

Диагноз СХ основывается на выявлении типичных поражений желчных протоков при холангиографии. Более широкое использование неинвазивной визуализации желчевыводящих путей в последние годы показало, что СХ, ранее редко диагностировавшийся у детей, поражает и эту возрастную группу. Действительно, СХ является серьезной причиной заболеваемости и смертности, на которую приходится около 2% трансплантаций печени ещё в детском возрасте [6]. Несмотря на различные терапевтические вмешательства, СХ обычно медленно прогрессирует до билиарного цирроза, терминальной стадии заболевания печени и, хотя и редко в детском возрасте, до холангиокарциномы [2, 7, 8].

Эпидемиология

Из-за редкости и гетерогенной этиологии СХ информации о его эпидемиологии имеется мало. У взрослых зарегистрированная заболеваемость и распространенность ПСХ варьируют от 0 до 1,3 и от 0 до 16,2 на 100 000 соответственно [9, 10, 11]. В Северной Америке зарегистрированная частота развития СХ у детей составляет около 0,2 случая на 100 000 детей [12]. В педиатрическом исследовании, проведенном в США, зарегистрированная

распространенность СХ составила 1,5 на 100 000, в то время как зарегистрированная частота и распространенность АСХ составляли 0,1 и 0,6 на 100 000 [10]. СХ чаще встречается у мужчин, чем у женщин, соотношение мужчин и женщин составляет 1,5 [3, 13].

У детей СХ часто наблюдается одновременно с АИГ. Он связан с ВЗК примерно у 76% детей, при этом обычно сообщается о диапазоне от 33% до 90% [11, 14–17].

Классификация СХ у детей и терминология

Первичный склерозирующий холангит

ПСХ – заболевание печени, приводящее к воспалению и фиброзу желчных протоков и, как следствие, холестазу и мультифокальным стриктурам желчных путей [13]. Термин «первичный» указывает на то, что причина и патогенез неизвестны, хотя как генетические, так и экологические факторы риска, вероятно, способствуют развитию, прогрессированию и исходу заболевания [13]. У взрослых не исключается аутоиммунный генез ПСХ, т.к. гены пути интерлейкина-2 (CD28, интерлейкин-2) и альфа-субъединица рецептора интерлейкина-2 связаны с восприимчивостью к ПСХ. Это позволяет предположить, что адаптивный иммунитет и регуляторные Т-клетки могут играть решающую роль в патогенезе ПСХ [18, 19]. Высокий уровень иммуноглобулинов G (IgG) наблюдаются примерно у 10% пациентов с ПСХ, хотя вклад В-клеток в его патогенез неясен [20]. Высокая частота рецидивов ПСХ после трансплантации печени (ТП) также предполагает наличие иммунологического механизма в его патогенезе [13, 21]. Однако Взрослые с ПСХ, как правило, плохо реагируют на иммуносупрессивную терапию либо потому, что заболевание слишком запущено на момент установления диагноза, либо потому, что оно может быть

конечным результатом различных патологических изменений.

У детей и подростков СХ также широко называют первичным склерозирующим холангитом, заимствуя это определение для взрослых. Хотя название ПСХ не является общепринятым, оно довольно часто используется сообществом гепатологов, как педиатрическим, так и взрослым. При этом существуют важные различия между ПСХ у взрослых и ювенильным СХ [4]. Хотя «первичный» означает неустановленную этиологию и патогенез, в педиатрии существуют четко определенные формы СХ, включая атрезию желчевыводящих путей и аутосомно-рецессивный неонатальный склерозирующий холангит. Было высказано предположение, что ПСХ у детей отличается от заболевания у взрослых, а не является просто более ранней его стадией [22]. Классическая форма ПСХ, этиология которого не установлена, в детском возрасте встречается очень редко. Заболеваемость ПСХ у детей, вероятно, составляет менее 20% от заболеваемости взрослых (около 0,2 случая на 100 000 пациенто-лет) [22, 23]. Только у тех пациентов детского возраста, у которых этиопатогенез СХ остался невыясненным, название «первичный» было бы уместным [3].

Склерозирующий холангит мелких протоков

Диагноз СХ мелких протоков ставится пациентам с типичными симптомами холестаза, с изменениями желчных протоков по гистологии печени, соответствующими СХ, но без видимых изменений желчных протоков ни при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ), ни при магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) [11]. СХ мелких протоков чаще встречается у детей

(13–36%), чем у взрослых (5%) [11, 24], по-видимому, имеет лучший прогноз в целом по сравнению с классическим СХ или СХ крупных протоков и не приводит к холангиокарциноме, если только он не преобразуется в СХ крупных протоков [11]. Некоторым пациентам с СХ мелких протоков всё-таки потребуются трансплантация печени, однако были сообщения о рецидивах после трансплантации.

Вторичный склерозирующий холангит

Вторичный склерозирующий холангит (ВСХ) представляет собой холангиопатию, связанную с идентифицируемой, а иногда и обратимой, причиной [25]. В педиатрии существуют различные формы ВСХ, включая билиарную атрезию и формы, связанные с генными мутациями, такие как неонатальный СК или дефекты гена *ABCB4* (MDR3) [3, 23]. У детей и подростков некоторые печеночные и системные заболевания могут вызывать ВСХ, включая первичные или приобретенные иммунодефициты, холестатические или сосудистые

нарушения, инфекции, тяжелые ожоги, ишемические повреждения, гематологические нарушения и генетические дефекты [3, 23, 25]. Другие наследственные заболевания, например, дефекты легкой и умеренной степени в гене *ABCB4* (MDR3), все чаще признаются возможной причиной СХ мелких протоков как у детей, так и у взрослых [2, 26]. СХ также может осложнять широкий спектр заболеваний, включая гистиоцитоз клеток Лангерганса, псориаз, муковисцидоз, ретикулярно-клеточную саркому и серповидноклеточную анемию.

Аутоиммунный склерозирующий холангит

Аутоиммунный склерозирующий холангит (АСХ) – это форма СХ с такими аутоиммунными признаками, как положительные аутоантитела и высокий уровень IgG, которые специфичны для АИГ, главным образом АИГ 1 типа, что подтверждает наличие лежащей в основе СХ иммунологической дисфункции [23, 27, 28]. Хотя название «аутоиммунный склерозирующий холангит» не является общепринятым, это клиническое состояние в настоящее время хорошо известно в педиатрии, на него приходится большинство случаев СХ у детей.

Первое сообщение о ювенильной форме СХ, ассоциированной с аутоиммунным фенотипом, было опубликовано в 1987 г. [29]. Авторы ретроспективно описали 13 пациентов (средний возраст на момент установления диагноза 5 лет [диапазон 2,2–13,1]; девочки n=8) с диагнозом ПСХ. У всех пациентов были кишечные симптомы (диарея и боль в животе у половины), а у 10 были сопутствующие ВЗК, в основном язвенный колит. При гистологическом исследовании ткани печени обнаружены пролиферация желчных протоков, перидуктальный фиброз и воспаление, которые были аналогичны таковым у взрослых с ПСХ, но степень портального и перипортального воспаления была более тяжелой по сравнению с таковой у взрослых, в то время как гистологические особенности холестаза, главным образом, перидуктальный фиброз, встречались реже, чем у взрослых. У всех пациентов на момент поступления был повышен уровень IgG и положительные антинуклеарные (ANA) и/или антигладкомышечные (ASMA) антитела, за исключением одного пациента, который до установления диагноза получал иммуносупрессивную терапию, что указывало на иммуноопосредованное заболевание. Все дети получали глюкокортикостероиды с азатиоприном или без него с хорошим клиническим эффектом у семи из 13 пациентов, которые наблюдались в среднем в течение 2,5 лет, но с нормализацией уровня трансаминаз только у двоих [29]. Особенности иммунологической активации, о которых сообщалось в этом

исследовании, ранее не были описаны у взрослых и оказались уникальными для детей; однако многие аспекты этого «вероятного» аутоиммунного состояния в то время остались без внимания

Ретроспективное исследование заболевания 55 детей (всем детям проводилась ЭРХПГ и для выявления возможного сопутствующего ВЗК независимо от наличия желудочно-кишечных симптомов – ректороманоскопия с ректальной биопсией) с целью определения особенностей АСХ и отличий от АИГ показало [27], что у всех пациентов были обнаружены аутоантитела. У 27 детей с аномальной исходной холангиограммой был диагностирован АСХ, тогда как у пациентов с нормальной холангиограммой был диагностирован АИГ. В обеих группах преобладали девочки, но более значимо – при АИГ (55% при АСХ, 79% при АИГ) [27]. Результаты этого исследования показали, что возраст начала, тип клинической картины и биохимические особенности холестаза, включая уровень гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ) и сывороточного билирубина, схожи между АИГ и АСХ; но более высокое соотношение ЩФ и аспартатаминотрансферазы (АСТ) и более низкие уровни АСТ чаще наблюдаются при АСХ, чем при АИГ. Профиль аутоантител (особенно ANA и ASMA) сходен при обоих состояниях, тогда как антитела к микросомам печени и почек 1-го типа (анти-LKM-1) редко наблюдаются при АСХ (только у 1 из 27 пациентов в проспективном исследовании). Более того, пациенты с АСХ и АИГ имеют схожие гистологические особенности: такой значимый гистологический признак, как пограничный (интерфейсный) гепатит [30], присутствует как при АСХ (38%), так и при АИГ (58%). Интересно, что гистологически повреждение желчных протоков может не обнаруживаться у пациентов с АСХ (25%), подтверждая, что точный диагноз СХ в большинстве случаев основан на рентгенологической визуализации желчных протоков, а не при гистологическом исследовании [30]. Динамика биохимических показателей у пациентов и с АСХ,

и с АИГ положительно изменялась при проведении иммуносупрессивной терапии (преднизолон с азиопринолом или без него), достигая нормализации сывороточных трансаминаз и ГГТП в 90 и 95% случаев наряду со значительным гистологическим уменьшением воспаления [27].

До сих пор неясно, контролирует ли иммуносупрессивная терапия прогрессирование заболевания желчевыводящих путей. Путем проведения контрольных биопсий и холангиографий проспективное исследование показало, что у некоторых детей со временем развиваются гистологические изменения желчных путей, отсутствующие при установлении диагноза, в то время как у других пациентов холангиолитические изменения, зарегистрированные при установлении диагноза, исчезают. Аналогичным образом, на холангиограммах у некоторых детей с АСХ наблюдалась стабилизация заболевания, а у других – прогрессирование нарушений желчевыводящих путей. Более того, хотя и редко, во время наблюдения возможна эволюция от АИГ к АСХ, что наблюдалось у одного пациента [27], а затем и дополнительно у двух пациентов из той же когорты [31], что позволяет предположить, что заболевание желчных протоков может прогрессировать, несмотря на удовлетворительный биохимический ответ на иммуносупрессивную терапию [27].

Выживаемость без трансплантации печени за период наблюдения в течение 16 лет ниже у пациентов с АСХ (65%), чем у пациентов с АИГ (100%) [32–35].

Сравнительные исследования с использованием холангиографии показали, что у детей АСХ также распространен, как и АИГ-1 [2, 3], а клинические особенности АСХ и АИГ включают:

1. 50% пациентов с АСХ – мужчины.
2. Боль в животе, потеря веса и транзиторная желтуха являются частыми симптомами как при АСХ, так и при АИГ-1.
3. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) поражают около 45% детей с АСХ и около 20% детей с АИГ.
4. Практически все пациенты с АСХ серопозитивны по антинуклеарным аутоантителам (ANA) и/или антителу к гладкой мускулатуре (ASMA).
5. У 90% детей с АСХ значительно повышен уровень IgG в сыворотке крови.

6. Стандартные тесты функции печени не помогают отличить АИГ от АСХ.
7. Системы оценки Международной группы по изучению аутоиммунного гепатита (IAIHG) не различают АИГ от АСХ.
8. pANCA присутствует у 75% пациентов с АСХ по сравнению с 45% пациентов с АИГ 1-го типа и 10% пациентов с АИГ 2-го типа

Таким образом, в отличие от АИГ, АСХ поражает в равной степени мужчин и женщин. Почти все пациенты с АСХ имеют аутоиммунные серологические и гистологические характеристики, сходные с АИГ-1 (таблица 1). Дифференциальный диагноз между АИГ и АСХ достигается только с помощью холангиографических исследований, которые выявляют признаки заболевания желчных протоков обычно с самого начала заболевания. Следует отметить, что уровни ЩФ и ГГТП, обычно повышенные при холестатических заболеваниях, часто являются нормальными или лишь слегка повышены на ранних стадиях АСХ, хотя соотношение ЩФ/АСТ значительно выше при АСХ, чем при АИГ. У четверти детей с АСХ, несмотря на аномальные холангиограммы, нет гистологических признаков, указывающих на поражение желчных протоков; и наоборот, у 27% пациентов с АИГ имеются гистологические признаки поражения билиарной системы (включая повреждение желчных протоков, острый и/или хронический холангит, перипортальный гепатит желчевыводящих путей [27].

Совпадение гистологических признаков между АИГ и АСХ было подтверждено и в другом исследовании [36]. Примечательно, что ни оригинальная, ни упрощенная балльные системы оценки АЗП, предложенных IAIHG, не подходят для установления различий между АИГ и АСХ, поскольку они не включают холангиографические исследования в начале заболевания. Поэтому АСХ часто диагностируется и лечится как АИГ 1 типа, и наличие СХ может быть обнаружено во время последующего наблюдения после появления явного биохимического профиля холестаза. Для проведения различия между АИГ и АСХ, в таблице 1 предлагается система оценки для ювенильных аутоиммунных заболеваний печени [3].

Связь склерозирующего холангита с воспалительными заболеваниями кишечника

СХ, как первичный, так и аутоиммунный, имеет сильную связь с ВЗК (70–80% пациентов) как у взрослых, так и у детей, причем большинство пациентов – мужского пола [2, 4, 13].

Тесная связь между СХ и ВЗК предполагает важную роль оси кишечник-печень и состава кишечной микробиоты в их патогенезе [2, 37, 38]. Исследования показали, что микробиом кишечника при ПСХ и ПСХ-ВЗК отличается от такового у здоровых людей и людей с ВЗК без заболеваний печени [37, 38]. У пациентов с ПСХ наблюдается чрезмерное представительство видов *Veillonella* [39, 40, 41]. Этот таксон микроорганизмов может продуцировать аминоксидазы, которые способствуют адгезии кишечных

лимфоцитов к эндотелию желчных протоков и потенциально участвуют в формировании ПСХ-ВЗК через aberrantный транспорт лимфоцитов между кишечником и печенью [42]. Увеличение количества *Enterococcus spp.* положительно связано с уровнем ЩФ в сыворотке и обструкцией желчных протоков при ПСХ [43], а высокая концентрация фузобактерий в кале была описана у пациентов с болезнью Крона или при сочетании болезни Крона и ПСХ [37, 39]. Интересно, что показатели кишечной микробиоты при ПСХ не зависят от наличия ВЗК [39, 40, 44], что подтверждает гипотезу о том, что именно ПСХ вызывает первичные изменения кишечной микробиоты [37].

В целом, мальчики страдают чаще, чем девочки. От 20% до 40% пациентов имеют внутрипеченочную холангиопатию с нормальными внепеченочными желчными протоками, и существует сильная связь с ВЗК, которая описана в 60–90% случаев. Более двух третей пациентов страдают язвенным колитом, у остальных – недифференцированный колит или болезнь Крона. ВЗК может предшествовать

диагностике заболевания печени на много лет, быть диагностирован одновременно с ним или развиваться во время последующего наблюдения. Диагноз основывается на изменениях желчных протоков на холангиограмме, но биопсия печени необходима для оценки тяжести заболевания, возможности развития СХ мелких протоков и воспалительных изменений, сходных с АИГ [4, 7].

Исторические парадигмы

О совпадающих признаках между ПСХ и АИГ первоначально сообщалось в 1980–1990-х годах, сначала у детей, а вскоре после этого – и у взрослых. С тех пор представления о совпадении были концептуализированы, а в британском проспективном исследовании впервые был применен термин «аутоиммунный склерозирующий холангит» применительно к 27 из 55 детям с АИГ, у которых при холангиографии были обнаружены признаки заболевания желчевыводящих путей [31]. Сообщалось, что АСХ встречается у детей так же часто, как и АИГ, представляет собой уникальную особенность ПСХ и является частью спектра АИГ. Сложности дифференцирования АЗП сопровождалась разработкой различных балльных систем, которые были недостаточно специфичны и эффективны в клиническом использовании и мало применимы для детей, что побуждало

к их пересмотру [35]. Для выявления пациентов, которым может быть полезна пробная иммуносупрессивная терапия, IAING была разработана упрощенная балльная система, которая привела к увеличению специфичности с 65% до 90%, а доля случаев, помеченных как «вероятный» АИГ, снизилась с 33% до 9% [32]. Частота обнаружения АИГ при ПСХ зависит от метода, с помощью которого он диагностируется [35]. Поэтому IAING рекомендует не использовать свою балльную систему для создания при исследованиях подгрупп с перекрестным (overlap) синдромом [45], а Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) предложена балльная система для диагностики ювенильного аутоиммунного заболевания печени (табл. 1) [3], которая включает как более низкий пороговый титр аутоантител,

Таблица 1. Балльные критерии для диагностики ювенильного аутоиммунного заболевания печени [3]

Table 1. Scoring criteria for the diagnosis of juvenile autoimmune liver disease [3]

Параметры		Значения	Баллы	
			АИГ	АСХ
Аутоантитела	ANA или SMA*	≥1:20**	1	1
		≥1:80	2	2
	Anti-LKM1	≥1:10**	1	1
		≥1:80	2	2
	Anti-LC-1	положительно	2	1
	Anti-SLA	положительно	2	2
	pANCA	положительно	1	2
IgG		>ВГН	1	1
		>1:20 ВГН	2	2
Биопсия печени		Совместима с АИГ	1	1
		Типичная для АИГ	2	2
Отсутствие вирусных гепатитов (А, В, Е, EBV), НАСГ, болезни Вильсона и лекарственно индуцированного поражения печени		Да	2	2
Наличие внепеченочного аутоиммунитета		Да	1	1
Семейный анамнез аутоиммунных заболеваний		Да	1	1
Холангиография		Норма	2	–2
		Ненормальная	–2	2
Оценка: 7 – вероятный АИГ; 8: определенный АИГ.				
Оценка: 7 – вероятный АСХ; 8 – определенный АСХ.				

СОКРАЩЕНИЯ:
АИГ – аутоиммунный гепатит;
АСХ – аутоиммунный склерозирующий холангит;
ANA – антинуклеарные антитела;
antiLC-1 – антитела к цитозолю печени 1-го типа; анти-LKM-1 – микросомальное антитело против печени и почек 1-го типа;
анти-SLA – антитела к растворимому антигену печени/печеночно-панкреатическому антигену;
Anti-LKM1 – антитела к микросомам печени и почек
EBV – вирус Эпштейна-Барр;
IgG – иммуноглобулин G;

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит;
pANCA – антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела;
SMA – антитела к гладким мышцам;
ВГН – верхняя граница нормы.
* – Антитела, измеренные методом непрямой иммунофлуоресценции на композитном субстрате грызунов (почка, печень, желудок).
** – сумма баллов, набранных за аутоантитела к ANA, SMA, анти-LKM-1, анти-LC1 и анти-LA, не может превышать максимум 2 баллов.

так и визуализацию желчных протоков, что позволяет поставить правильный диагноз [3].

Хотя для отличия АСХ от АИГ был предложен специальный педиатрический балл [46], этот инструмент еще предстоит апробировать, и он не может отличить АСХ от РСХ [35]. Это связано с тем, что пороговая точка легко достижима только при наличии ANA и повышенных значений IgG, которые наблюдаются у ≈80% и >60% взрослых с РСХ соответственно [47]. ВЗК, которое развивается у >70% пациентов с РСХ, само по себе связано с повышенными значениями IgG [35, 48]. ANA антитела также обнаруживаются примерно у 40% пациентов

с ВЗК [49] и у >65% лиц, которые проходят лечение ингибиторами фактора некроза опухоли [50, 51].

Несмотря на эти наблюдения, проявления РСХ, которые сопровождаются одним или несколькими признаками АИГ, будь то биохимические, серологические или гистологические, продолжают классифицироваться как «перекрёстный синдром». Таким образом, ярлык «дублирования» на протяжении десятилетий был источником беспокойства и ставил практические вопросы ведения пациентов из-за сопоставления двух состояний, которые различаются по эпидемиологии, лечению и прогнозу [35].

Генетическая предрасположенность

РСХ взрослых тесно связан с областями HLA класса I, II и III (т.е. аллелями HLA-B*08, HLA-DRB1 и локусом рядом с NOTCH4 соответственно). Показано также, что у взрослых ассоциации с антигенами HLA II класса были разными при РСХ и ВЗК [23, 52, 53]. Относительный риск РСХ среди братьев и сестер пациентов с этим заболеванием в 9–39 раз выше, чем в общей популяции [54]. Однако полногеномное ассоциативное исследование выявило 23 не-HLA-области, связанные с риском РСХ у взрослых, и показало, что сопутствующее ВЗК, присутствующее у большинства пациентов с РСХ, не может быть полностью объяснено общими генетическими рисками [55].

Исследования детей с АСХ и АИГ, среди которых было 64% девочек, показали, что гаплотипы

HLA B*08, -DRB1*03 и A1-B8-DR3 предрасполагают к обоим состояниям, причем самым сильным фактором риска является гомозиготность по – HLA DRB1*3. Предрасположенность к АСХ связана с наличием HLA DRB1*13, тогда как наличие HLA DRB1*04 и -DRB1*15 защищает от развития АСХ и АИГ. Обладание гомозиготным DRB1*03 или наличием DRB1*13 или B1*07 связано с более тяжелым течением заболевания как у пациентов с АСХ, так и у пациентов с АИГ [56].

Таким образом, предрасполагать к развитию СХ могут человеческие лейкоцитарные антигены (HLA), наличие определённой ассоциации которых позволяют установить генетическую предрасположенность к РСХ [18, 21, 57, 58].

Лечение

Лечение СХ зависит от этиологии и патогенетических механизмов. При сочетании СХ с метаболическими/генетическими нарушениями, гистиоцитозом клеток Лангерганса или иммунодефицитами лечение в первую очередь направлено на борьбу с основным заболеванием с целью устранения ведущей причины повреждения желчных протоков [4]. Для лечения детей с СХ используется урсодезоксихолевая кислота (УДХК), которую применяют в дозах 15–20 мг/кг, причем более высокие дозы УДХК (28–30 мг/кг/сутки) связаны с более высоким риском смерти и необходимости ТП у взрослых [4, 59]. В исследовании детей с классическим РСХ или РСХ мелких протоков, получавших только УДХК, сообщается о благоприятном биохимическом ответе даже при наличии аутоантител, хотя 19% пациентов потребовалась ТП через 7–19 лет после установления диагноза [60]. УДХК может нормализовать сывороточные ферменты печени, но не влияет на исход заболевания, что позволяет предположить, что РСХ у детей представляет собой заболевание печени с хроническим, прогрессирующим течением, несмотря на медикаментозное лечение [14].

При АСХ раннее начало иммуносупрессивной терапии, которая используется при лечении АИГ, сопровождается нормализацией биохимических

и иммунологических показателей с хорошей средне- и долгосрочной выживаемостью (табл. 2) [3]. Однако заболевание желчных протоков прогрессирует примерно у 50% пациентов, несмотря на лечение, особенно у пациентов с сопутствующим трудно контролируемым ВЗК [27].

АСХ благоприятно реагирует на иммуносупрессивное лечение и имеет лучший прогноз, чем РСХ [10, 16, 17, 61]. Однако сообщается, что прогноз АСХ тяжелый и не улучшается при лечении иммуносупрессивными препаратами [62] или аналогичный таковому при РСХ независимо от лечения [14, 15, 24, 63]. Показано также, что прогноз при АСХ хуже, чем при АИГ, но иммуносупрессивное лечение эффективно для контроля как паренхиматозных, так и билиарных заболеваний в 50% случаев АСХ [27].

Играет ли роль добавление урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) к иммуносупрессивной терапии в остановке прогрессирования заболевания желчных протоков, еще предстоит установить. Сообщалось, что у взрослых с РСХ высокие дозы УДХК более полезны, чем стандартные дозы [64], но высокие дозы УДХК оказывают отрицательный долгосрочный эффект [59]. Поэтому разумно использовать дозы, не превышающие 15 мг/кг в сутки [23].

Таблица 2.
Лечение аутоиммунного склерозирующего холангита у детей [3]
Table 2.
Treatment of autoimmune sclerosing cholangitis in children [3]

Этапы лечения	Преднизолон	Азатиоприн	УДХК
Начало лечения	2 мг/кг в сутки (до 60 мг/сут). Доза снижается еженедельно параллельно со снижением уровня трансаминаз до минимальной поддерживающей дозы от 2,5 до 5 мг/день.	1–2 мг/кг в сутки. Добавлять постепенно, если уровни трансаминаз выходят на плато или повышаются. В качестве альтернативы азатиоприн добавляют всем пациентам через 2 недели от начала лечения преднизолоном.	15 мг/кг в сутки
Достижение ремиссии	• Нормальный уровень трансаминаз и IgG; • отрицательный или низкий титр (<1:20) ANA/ASMA; • отрицательный титр анти-LKM-1/анти-LC-1.		
Поддерживающая терапия	0,1–0,2 мг/кг в сутки или 5 мг в сутки	При необходимости 1–2 мг/кг в сутки	15 мг/кг в сутки
Дальнейшее лечение	3 года до рассмотрения вопроса о возможности прекращения лечения		
Перед попыткой отмены лечения	Ремиссия в течение не менее 3 лет + контрольная биопсия печени, не обнаруживающая воспалительных изменений.		

СОКРАЩЕНИЯ:
УДХК – урсодезоксихолевая кислота; ASMA – антитела к гладкой мускулатуре; LC-1 – антитела к цитозольному антигену IgG – иммуноглобулины G; LKM-1 – антитела к микросомам печени ну печени 1 типа.
ANA – антинуклеарные антитела; и почеч 1 типа;

Закключение

Аутоиммунные заболевания печени разделены на три синдрома: АИГ, СХ и АСХ, которые клинические подходы. Эта градация может подвергаться сомнениям из-за различных проявлений патологических процессов, что неизбежно для определенных заболеваний, которые основаны на интерпретации (по своей сути изменчивой) клинических, лабораторных, гистологических и методов визуализации. Более того, эта категоризация основана на постоянном отсутствии четко выраженной этиологии заболеваний. Поэтому клиницисты сталкиваются с пациентами, у которых имеются биохимические, серологические и гистологические проявления, характерные как для ПСХ, так и для АИГ, что часто называют «перекрестом синдромом ПСХ/АИГ». У детей можно использовать термин «аутоиммунный

склерозирующий холангит», и некоторые предполагают, что это отдельный патологический процесс. Мы считаем, что АСХ и перекрестный (overlap) синдром АИГ/ПСХ не являются отдельными заболеваниями. Скорее, они представляют собой воспалительные фазы ПСХ, часто манифестирующие на ранних стадиях заболевания, особенно в детском возрасте. В конечном счете, исходы заболевания остаются сходными с исходами более классического фенотипа ПСХ, наблюдаемого у взрослых.
Таким образом, мы считаем, что настало время согласовать названия и описания болезней для всех групп пациентов, чтобы помочь как в диагностике, так и в их лечении. Это улучшит совместные исследования и, в конечном итоге, будет способствовать рациональным достижениям в лечении [11].

Литература | References

1. Trivedi P.J., Hirschfield G.M. Recent advances in clinical practice: epidemiology of autoimmune liver diseases. *Gut*. 2021;70(10):1989–2003. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322362.

2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2022;77(3):761–806. doi: 10.1016/j.jhep.2022.05.011.

3. Mieli-Vergani G., Vergani D., Baumann U. et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(2):345–360. doi: 10.1097/MPG.0000000000001801.

4. Mieli-Vergani G., Vergani D. Sclerosing cholangitis in children and adolescents. *Clin Liver Dis*. 2016;20:99–111. doi: 10.1016/j.cld.2015.08.008.

5. Mieli-Vergani G., Vergani D. The riddle of juvenile sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2017;66:315–17. doi: 10.1002/hep.29208.

6. United network for organ sharing (UNOS) data report – October 2009. Available at: <http://www.unos.org/data/> (Accessed: 05.05.2024.)

7. Eaton J.E., McCauley B.M., Atkinson E.J. et al. Variations in primary sclerosing cholangitis across the age spectrum. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32:763–1768. doi: 10.1111/jgh.13774.

8. Mieli-Vergani G., Vergani D. Unique features of primary sclerosing cholangitis in children. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26:265–8. doi: 10.1097/MOG.0b013e3283388f5b.

9. Boonstra K., Beuers U., Ponsioen C.Y. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol*. 2012;56:1181–8. doi: 10.1016/j.jhep.2011.10.025.

10. Deneau M., Jensen M.K., Holmen J., Williams M.S., Book L.S., Guthery S.L. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, and overlap in Utah children: epidemiology and natural history. *Hepatology*. 2013;58:1392–400. doi: 10.1002/hep.26454.

11. Kerkar N., Chan A. Autoimmune Hepatitis, Sclerosing Cholangitis, and Autoimmune Sclerosing Cholangitis or Overlap Syndrome. *Clin Liver Dis*. 2018;22(4):689–702. doi: 10.1016/j.cld.2018.06.00.

12. 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;102:1042–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01103.x.

13. Lazaridis K.N., La Russo N.F. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med.* 2016;22(375):1161–70. doi: 10.1056/NEJMr1506330.
14. Deneau M.R., El-Matary W., Valentino P.L. et al. The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: A multicenter, international collaboration. *Hepatology.* 2017;66(2):518–527. doi: 10.1002/hep.29204.
15. Miloh T., Arnon R., Shneider B., Suchy F., Kerker 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.
16. Smolka V., Karaskova E., Tkachyk O. 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.
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. doi: 10.1177/2050640615616012.
18. Liu J.Z., Hov J.R., Folseraas T. et al. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies nine new risk loci for primary sclerosing cholangitis. *Nat Genet.* 2013;45:670–5. doi: 10.1038/ng.2616.
19. Sebode M., Peiseler M., Franke B. et al. Reduced FOXP3(+) regulatory T cells in patients with primary sclerosing cholangitis are associated with IL2RA gene polymorphisms. *J Hepatol.* 2014;60(5):1010–6. doi: 10.1016/j.jhep.2013.12.027.
20. Björnsson E., Chari S., Silveira M. et al. Primary sclerosing cholangitis associated with elevated immunoglobulin G4: clinical characteristics and response to therapy. *Am J Ther.* 2011;18(3):198–205. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181c9dac6.
21. Adike A., Carey E.J., Lindor K.D. Primary sclerosing cholangitis in children versus adults: lessons for the clinic. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12:1025–32. doi: 10.1080/17474124.2018.1521719.
22. Shneider B.L. Diagnostic and therapeutic challenges in pediatric primary sclerosing cholangitis. *Liver Transpl.* 2012;18:277–81. doi: 10.1002/lt.22469.
23. Di Giorgio A., Vergani D., Mieli-Vergani G. Cutting edge issues in juvenile sclerosing cholangitis. *Dig Liver Dis.* 2022;54(4):417–427. doi: 10.1016/j.dld.2021.06.028.
24. Valentino P.L., Wiggins S., Harney S., Raza R., Lee C.K., Jonas M.M. The natural history of primary sclerosing cholangitis in children: a large single-center longitudinal cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(6):603–609. doi: 10.1097/MPG.0000000000001368.
25. Brooling J., Leal R. Secondary Sclerosing Cholangitis: a Review of Recent Literature. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(9):44. doi: 10.1007/s11894–017–0583–8.
26. Ziolk M., Barbu V., Rosmorduc O. et al. ABCB4 heterozygous gene mutations associated with fibrosing cholestatic liver disease in adults. *Gastroenterology.* 2008;135(1):131–41. doi: 10.1053/j.gastro.2008.03.044.
27. Gregorio G.V., Portmann B., Karani J. et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology.* 2001;33(3):544–53. doi: 10.1053/jhep.2001.22131.
28. Mieli-Vergani G., Vergani D. The riddle of juvenile sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2017;66:315–17. doi: 10.1002/hep.29208.
29. el-Shabrawi M., Wilkinson M.L., Portmann B. et al. Primary sclerosing cholangitis in childhood. *Gastroenterology.* 1987;92:1226–35. doi: 10.1016/s0016–5085(87)91082–1.
30. European association for the study of the liver, EASL clinical practice guide lines: autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63:971–1004. doi: 10.1016/j.jhep.2015.06.030.
31. Scalori A., Heneghan M.A., Hadzic N.D., Vergani D., Mieli-Vergani G. Outcome and survival in childhood onset autoimmune sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis: A 13 years follow-up study. *Hepatology.* 2007;46:555A–555A.
32. Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B. et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 1999;31(5):929–38. doi: 10.1016/s0168–8278(99)80297–9.
33. Di Giorgio A., Hadzic N., Dhawan A. et al. Seamless management of juvenile autoimmune liver disease: long-term medical and social outcome. *J Pediatr.* 2020;218:121–9. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.11.028.
34. Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A.J. et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008;48:169–76. doi: 10.1002/hep.22322.
35. Ricciuto A., Kamath B.M., Hirschfield G.M., Trivedi P.J. Primary sclerosing cholangitis and overlap features of autoimmune hepatitis: A coming of age or an age-ist problem? *J Hepatol.* 2023;79(2):567–575. doi: 10.1016/j.jhep.2023.02.030.
36. Rojas C.P., Bodicharla R., Campuzano-Zuluaga G., Hernandez L., Rodriguez M.M. Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis in children and adolescents. *Fetal Pediatr Pathol.* 2014;33(4):202–9. doi: 10.3109/15513815.2014.898721.
37. Little R., Wine E., Kamath B.M., Griffiths A.M., Ricciuto A. Gut microbiome in primary sclerosing cholangitis: a review. *World J Gastroenterol.* 2020;26(21):2768–80. doi: 10.3748/wjg.v26.i21.2768.
38. Shah A., Macdonald G.A., Morrison M., Holtmann G. Targeting the gut microbiome as a treatment for primary sclerosing cholangitis: a conceptual framework. *Am J Gastroenterol.* 2020;115:814–22/ doi: 10.14309/ajg.0000000000000604.
39. Bajer L., Kverka M., Kostovcik M. et al. Distinct gut microbiota profiles in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2017;23:4548–58. doi: 10.3748/wjg.v23.i25.4548.
40. Kummel M., Holm K., Anmarkrud J.A. et al. The gut microbial profile in patients with primary sclerosing cholangitis is distinct from patients with ulcerative colitis without biliary disease and healthy controls. *Gut.* 2017;66:611–19. doi: 10.1136/gutjnl-2015–310500.
41. Rühlemann M., Liwinski T., Heinsen F.A. et al. Consistent alterations in faecal microbiomes of patients with primary sclerosing cholangitis independent of associated colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50:580–9. doi: 10.1111/apt.15375.
42. Quraishi M.N., Sergeant M., Kay G. et al. The gut-adherent microbiota of PSC–IBD is distinct to that of IBD. *Gut.* 2017;66(2):386–388. doi: 10.1136/gutjnl-2016–311915.
43. Vieira-Silva S., Sabino J., Valles-Colomer M. et al. Quantitative microbiome profiling disentangles inflammation- and bile duct obstruction-associated microbiota alterations across PSC/IBD diagnoses. *Nat Microbiol.* 2019;4(11):1826–1831. doi: 10.1038/s41564–019–0483–9.
44. Sabino J., Vieira-Silva S., Machiels K. et al. Primary sclerosing cholangitis is characterised by intestinal dysbiosis independent from IBD. *Gut.* 2016;65:1681–9. doi: 10.1136/gutjnl-2015–311004.

45. Boberg K.M., Chapman R.W., Hirschfield G.M., Lohse A.W., Manns M.P., Schrumpf E.; International Autoimmune Hepatitis Group. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol.* 2011;54(2):374–85. doi: 10.1016/j.jhep.2010.09.002.
46. Hensel K.O., Kyrana E., Hadzic N. et al. Sclerosing cholangitis in pediatric inflammatory bowel disease: early diagnosis and management affect clinical outcome. *J Pediatr.* 2021 Nov;238:50–56.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.07.047.
47. Zeman M.V., Hirschfield G.M. Autoantibodies and liver disease: uses and abuses. *Can J Gastroenterol.* 2010;24(4):225–31. doi: 10.1155/2010/431913.
48. Gouni-Berthold I., Baumeister B., Berthold H.K., Schmidt C. Immunoglobulins and IgG subclasses in patients with inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology.* 1999 May-Jun;46(27):1720–3.
49. Folwaczny C., Noehl N., Endres S.P., Heldwein W., Loeschke K., Fricke H. Antinuclear autoantibodies in patients with inflammatory bowel disease. High prevalence in first-degree relatives. *Dig Dis Sci.* 1997 Aug;42(8):1593–7. doi: 10.1023/a:1018832608899.
50. Björnsson H.K., Gudbjornsson B., Björnsson E.S. Infliximab-induced liver injury: clinical phenotypes, autoimmunity and the role of corticosteroid treatment. *J Hepatol.* 2022;76(1):86–92. doi: 10.1016/j.jhep.2021.08.024.
51. Vaz J.L., Fernandes V., Nogueira F., Arnóbio A., Levy R.A. Infliximab-induced autoantibodies: a multicenter study. *Clin Rheumatol.* 2016 Feb;35(2):325–32. doi: 10.1007/s10067-015-3140-6.
52. Karlsen T.H., Boberg K.M., Vatn M., Bergquist A., Hampe J., Schrumpf E. et al; IBSEN Study Group. Different HLA class II associations in ulcerative colitis patients with and without primary sclerosing cholangitis. *Genes Immun.* 2007;8(3):275–8. doi: 10.1038/sj.gene.6364377.
53. Karlsen T.H., Hampe J., Wiencke K. et al. Genetic polymorphisms associated with inflammatory bowel disease do not confer risk for primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(1):115–21. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00928.x.
54. Bergquist A., Montgomery S.M., Bahmanyar S. et al. Increased risk of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis in first-degree relatives of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(8):939–43. doi: 10.1016/j.cgh.2008.03.016.
55. Ji S.G., Juran B.D., Mucha S., Folseraas T. 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):269–273. doi: 10.1038/ng.3745.
56. Ma Y., Su H., Yuksel M. et al. HLA profile predicts severity of autoimmune liver disease in children of European ancestry. *Hepatology.* 2021;74(4):2032–2046. doi: 10.1002/hep.31893.
57. Karlsen T.H., Franke A., Melum E., Kaser A., Hov J.R. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* 2010;138:1102–11. doi: 10.1053/j.gastro.2009.11.046.
58. Melum E., Franke A., Schramm C. et al. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis identifies two non-HLA susceptibility loci. *Nat Genet.* 2011;43(1):17–9. doi: 10.1038/ng.728.
59. Lindor K.D., Kowdley K.V., Luketic V.A. et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2009;50(3):808–14. doi: 10.1002/hep.23082.
60. Nikolaïdis N.L., Giouleme O.I., Tziomalos K.A. et al. Small-duct primary sclerosing cholangitis. A single-center seven-year experience. *Dig Dis Sci.* 2005;50(2):324–6. doi: 10.1007/s10620-005-1604-2.
61. Debray D., Pariente D., Urvoas E., Hadchouel M., Bernard O. Sclerosing cholangitis in children. *J Pediatr.* 1994;124(1):49–56. doi: 10.1016/s0022-3476(94)70253-5.
62. Wilschanski M., Chait P., Wade J.A. et al. Primary sclerosing cholangitis in 32 children: clinical, laboratory, and radiographic features, with survival analysis. *Hepatology.* 1995;22(5):1415–22.
63. Feldstein A.E., Perrault J., El-Youssif M., Lindor K.D., Freese D.K., Angulo P. Primary sclerosing cholangitis in children: a long-term follow-up study. *Hepatology.* 2003;38(1):210–7. doi: 10.1053/jhep.2003.50289.
64. Mitchell S.A., Bansil D.S., Hunt N., Von Bergmann K., Fleming K.A., Chapman R.W. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* 2001;121(4):900–7. doi: 10.1053/gast.2001.27965.