УДК 616.361-002-004-021.3+612.017]-053.2-053.6-08-07:615.036 https://doi.org/10.26641/2307-0404.2026.1.356908

М.Б. Диба [1 *],
В.С. Березенко [1, 2],
Х.З. Михайлюк [1],
О.М. Ткалик [1]

ОЦІНЮВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОГО СКЛЕРОЗУЮЧОГО ХОЛАНГІТУ ТА АВТОІМУННОГО СКЛЕРОЗУЮЧОГО ХОЛАНГІТУ В ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ

Державна установа «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України» [1]
вул. Платона Майбороди, 8, Київ, 04050, Україна
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця [2]
вул. Тараса Шевченка,13, Київ, 01601, Україна
State institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" [1]
Platona Maiborody str., 8, Kyiv, 04050, Ukraine
[*]*e-mail: marina_dyba@ukr.net*
Bogomolets National Medical University [2]
Taras Shevchenko boulev., 13, Kyiv, 01601, Ukraine
e-mail: valentynaberezenko@gmail.com

Цитування: ***Медичні перспективи. 2026. Т. 31, № 1. С. 165-175***
Cited: ***Medicni perspektivi. 2026;31(1):165-175***

Ключові слова: *первинний склерозуючий холангіт, автоімунний склерозуючий холангіт, лікування, біохімічна відповідь, індекс SCOPE, еластографія зсувної хвилі*
Key words: *primary sclerosing cholangitis, autoimmune sclerosing cholangitis, treatment, biochemical response, SCOPE index, shear wave elastography*

Реферат. Оцінювання ефективності лікування первинного склерозуючого холангіту та автоімунного склерозуючого холангіту в дітей та підлітків. Диба М.Б., Березенко В.С., Михайлюк Х.З., Ткалик О.М. *Первинний склерозуючий холангіт та аутоімунний склерозуючий холангіт у дітей – це рідкісні хронічні захворювання печінки, що супроводжуються прогресуючим ураженням жовчних проток, розвитком фіброзу та ризиком формування біліарного цирозу. Автоімунний склерозуючий холангіт розглядається як окремий фенотип первинного склерозуючого холангіту дитячого віку, який поєднує риси автоімунного гепатиту та склерозуючого холангіту. Попри схожість патогенетичних механізмів, ці захворювання відрізняються клінічним перебігом, терапевтичною відповіддю та прогнозом. Ефективність лікування цих захворювань залишається недостатньо високою, що пов'язано з прогресуванням фіброзу жовчних проток навіть на тлі терапії. Відсутність біохімічної відповіді в перші 6-12 місяців уважається несприятливим прогностичним фактором і має розглядатися як підстава для ескалації терапії або переходу на альтернативні методи лікування. Оцінювання ефективності терапії є важливою умовою вчасного ухвалення рішень щодо зміни тактики лікування. Метою дослідження було оцінити ефективність лікування первинного склерозуючого холангіту та автоімунного склерозуючого холангіту в дітей протягом 12 місяців на основі динаміки біохімічної відповіді, показників жорсткості печінки за даними еластографії та прогностичного індексу SCOPE. У дослідження включено 56 дітей віком 2-18 років, які проходили обстеження та лікування у 2016-2024 роках у відділенні дитячої гепатології: Серед них 38 – з автоімунним склерозуючим холангітом, 18 – з первинним склерозуючим холангітом. Пацієнти першої групи отримували комбіновану імуносупресивну терапію, другої – урсодезоксихолеву кислоту. Через 12 місяців повна біохімічна відповідь досягнута в 47% та 67% дітей відповідно (p=0,27), нормалізація гамма-глутаміл-трансферази – у 63% та 83% (p=0,21). Індекс прогнозу достовірно знизився в обох групах, а зменшення жорсткості печінки було статистично значущим лише в дітей з автоімунним склерозуючим холангітом (p=0,002). Отримані результати свідчать про часткову ефективність терапії та підкреслюють важливість комплексного моніторингу результатів лікування для своєчасного перегляду терапевтичної стратегії.*

Abstract. Evaluation of the effectiveness of treatment of primary sclerosing cholangitis and autoimmune sclerosing cholangitis in children and adolescents. Dyba M.B., Berezenko V.S., Mykhailiuk H.Z., Tkalyk O.M. *Primary sclerosing cholangitis and autoimmune sclerosing cholangitis in children are rare chronic liver diseases characterized by progressive bile duct damage, fibrogenesis, and a risk of developing biliary cirrhosis. Autoimmune sclerosing cholangitis is considered a distinct pediatric phenotype of primary sclerosing cholangitis, combining clinical and*

morphological features of both autoimmune hepatitis and sclerosing cholangitis. Despite similar immunopathogenetic mechanisms, these diseases differ significantly in clinical course, therapeutic response, and long-term prognosis. The overall effectiveness of treatment remains suboptimal, which may be related to the ongoing progression of bile duct fibrosis even under therapy. Lack of biochemical response within the first 6-12 months is considered an unfavorable prognostic factor and should be regarded as an indication for treatment escalation or transition to alternative therapeutic strategies. Evaluation of treatment efficacy is essential for timely decision-making regarding therapeutic adjustments. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of treatment in children with primary sclerosing cholangitis and autoimmune sclerosing cholangitis over a 12-month period based on the dynamics of biochemical response, liver stiffness measurements assessed by elastography, and the SCOPE prognostic index. A total of 56 children aged 2 to 18 years, who underwent evaluation and treatment between 2016 and 2024 at a pediatric hepatology department, were included in the study: 38 with autoimmune sclerosing cholangitis and 18 with primary sclerosing cholangitis. Patients in the first group received combined immunosuppressive therapy, while those in the second group were treated with ursodeoxycholic acid. After 12 months of treatment, complete biochemical response was achieved in 47% and 67% of children, respectively (p=0.27), and normalization of gamma-glutamyltransferase in 63% and 83% (p=0.21). The prognostic index significantly decreased in both groups, while liver stiffness reduction was statistically significant only in children with autoimmune sclerosing cholangitis (p=0.002). These findings indicate partial treatment effectiveness and highlight the importance of comprehensive monitoring to support timely modification of therapeutic strategies.

Первинний склерозуючий холангіт (ПСХ) – хронічне прогресуюче захворювання гепатобіліарної системи невідомої етіології, яке характеризується запаленням та перидуктулярним фіброзом внутрішньопечінкових та/або позапечінкових жовчних проток, що призводить до їх звуження, облітерації та розвитку вторинного біліарного цирозу. ПСХ є рідкісним захворюванням у дітей, його поширеність варіюється від 0,2 до 1,5 випадку на 100 000 дитячого населення [1, 2]. Зазвичай це захворювання асоціюється із запальними захворюваннями кишківника (ЗЗК) та характеризується різноманіттям клінічної симптоматики. Для первинного склерозуючого холангіту (ПСХ) у дітей характерна фенотипова варіабельність, що включає ураження як великих, так і дрібних жовчних проток, а також особливий варіант перебігу – автоімунний склерозуючий холангіт (АСХ), який поєднує ознаки ПСХ та автоімунного гепатиту (АІГ) і є притаманним саме дитячому віку. У сучасній термінології для позначення цього клінічного фенотипу також використовують термін "overlap-синдром АІГ/ПСХ", що вказує на наявність одночасних ознак обох захворювань – автоімунного гепатиту та первинного склерозуючого холангіту [1, 3, 4, 5]. За даними епідеміологічних досліджень, поширеність АСХ становить 0,1-0,6 випадку на 100 000 дітей у США та Канаді. За даними літератури, майже 50% дітей з АІГ мають ознаки АСХ [4, 6]. Існує точка зору, що АСХ є ранньою «запальною» фазою ПСХ, яка з часом може трансформуватися в класичний фенотип ПСХ у старшому віці [5]. Прогноз для пацієнтів з АСХ є гіршим, ніж з АІГ, оскільки стандартна імуносупресивна терапія не завжди забезпечує повну ремісію. Однак, завдяки менш вираженому ураженню жовчних проток та за умови своєчасної діагностики й лікування, він більш сприятливий, ніж у хворих з ПСХ. АСХ частіше зустрічається в дітей і має зв'язок з HLA-алелями, подібними до АІГ [2, 5, 7, 8, 9].

На сьогодні не існує єдиних стандартів лікування ПСХ та АСХ у дітей, що пов'язано з варіабельністю клінічного перебігу, фенотиповою гетерогенністю та труднощами діагностики. Дані літератури свідчать про обмеженість сучасних терапевтичних підходів. Незважаючи на те, що окремі препарати покращують показники печінкових проб у хворих з ПСХ, все ще не вирішеним є питання уповільнення в них темпів фіброгенезу, підвищення довгострокової виживаності без трансплантації та покращення якості життя [10, 11, 12, 13].

Урсодезоксихолева кислота (УДХК) є одним з найбільш вивчених препаратів, який застосовується в лікуванні ПСХ, однак її ефективність у педіатричних пацієнтів залишається дискусійною [2, 3, 14, 15]. Дослідження показують, що низькі та помірні дози УДХК (10-15 мг/кг/добу) можуть покращувати біохімічні показники, зокрема рівні лужної фосфатази та ГГТ, проте немає переконливих доказів її впливу на уповільнення фіброзу чи зниження ризику трансплантації. Деякі ретроспективні дослідження свідчать про стабілізацію клінічного стану при тривалому прийомі УДХК, однак без суттєвого впливу на кінцеві клінічні результати, такі як потреба в трансплантації печінки [1, 3, 10].

Світові дослідження підкреслюють необхідність проведення подальших проспективних рандомізованих досліджень для розроблення ефективніших методів лікування та покращення прогнозу в дітей із ПСХ. Нещодавно проведені дослідження вказують на потенційну ефективність ванкоміцину, який модулює кишкову мікробіоту, важливу в патогенезі ПСХ. У пацієнтів, рефрактерних до терапії УДХК, ванкоміцин сприяв зниженню рівня ГГТ. Проте його довгострокова ефективність ще потребує подальшого дослідження [16].

На умовах ліцензії CC BY 4.0

У лікуванні дітей з АСХ ключовою є комбінована імуносупресивна терапія – глюкокортикостероїди та азатіоприн. Хоча така терапія забезпечує біохімічну відповідь у пацієнтів, її вплив на фіброз жовчних проток є обмеженим, що породжує дискусії щодо доцільної тривалості її застосування.

Прогноз ПСХ у дітей залишається несприятливим через обмежену ефективність терапії, високий ризик розвитку цирозу печінки та холангіокарциноми. Основною метою лікування є досягнення біохімічної ремісії та сповільнення прогресування фіброзу. Відсутність біохімічного покращення в перші 6-12 місяців є негативним прогностичним фактором, однак чіткі рекомендації щодо ескалації терапії або переходу на альтернативні методи лікування досі не визначені. Тому актуальним завданням є стандартизація біохімічних та інших неінвазивних маркерів для оцінювання ефективності терапії та прогнозування її результатів.

Аналіз сучасної літератури підтверджує відсутність єдиних критеріїв оцінювання ефективності лікування ПСХ у дітей. Використання лише біохімічних показників, таких як ГГТ і ЛФ, не завжди корелює з гістологічними змінами чи клінічними ускладненнями. Тому сьогодні зусилля вчених спрямовані на створення комплексної системи оцінювання, яка включатиме візуалізаційні методи (МРХПГ), біомаркери запалення та фіброзу, а також показники якості життя.

Оцінювання ефективності лікування АСХ базується на міжнародних рекомендаціях, подібних до тих, що використовуються для АІГ [17]. Воно передбачає визначення повної біохімічної відповіді – нормалізацію рівнів АЛТ, АСТ та IgG протягом шести місяців після початку терапії, а також аналіз часткової чи відсутньої відповіді. Для ПСХ ключовим маркером ефективності лікування в дітей є рівень ГГТ: його зниження на ≥75% через 6-12 місяців лікування вказує на позитивну динаміку, тоді як недостатнє зниження свідчить про рефрактерність до терапії [16, 18].

Сучасні рекомендації пропонують використовувати індекс SCOPE (Simple Clinical Outcome Prediction Index for Primary Sclerosing Cholangitis) для оцінювання ефективності лікування та прогнозу ПСХ у дітей. Він враховує рівень білірубіну, альбуміну, тромбоцитів, ГГТ та результати МРХПГ, що дозволяє прогнозувати ризик ускладнень, потребу в трансплантації печінки та ймовірність несприятливого перебігу протягом 5 років. Використання цього інструмента допомагає персоналізувати лікування, своєчасно виявляти пацієнтів з високим ризиком прогресування та коригувати терапевтичну стратегію.

Підсумовуючи сучасні дані щодо лікування ПСХ та АСХ у дітей, стає очевидним, що оцінювання ефективності терапії є ключовим завданням для своєчасного коригування лікування та покращення прогнозу в дітей з цими захворюваннями. Зважаючи на вищезазначене, у цьому дослідженні проведено оцінювання ефективності лікування первинного склерозуючого холангіту та автоімунного склерозуючого холангіту в дітей протягом 12 місяців на основі динаміки біохімічної відповіді, показників жорсткості печінки за даними еластографії та прогностичного індексу SCOPE.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У ретроспективний аналіз було включено 83 дитини (віком 2-18 років) з ПСХ (n=31) та АСХ (n=52), які перебували на лікуванні у відділенні дитячої гепатології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України» в період з 2016 до 2024 р. До групи АСХ були включені також пацієнти, яким у попередні роки виставлявся діагноз overlap-синдрому (АІГ/ПСХ), відповідно до клінічних, біохімічних та морфологічних ознак поєднаного перебігу захворювання. Дослідження відповідало Гельсінській декларації, було схвалене етичним комітетом ДУ «ВЦМД НАМН України», а батьки надали письмову інформовану згоду. Згідно з критеріями включення та виключення, до дослідження увійшли 56 пацієнтів, розподілених на дві групи залежно від діагнозу: автоімунний склерозуючий холангіт (АСХ, n=38) та первинний склерозуючий холангіт (ПСХ, n=18).

Діагностика проводилася за сучасними рекомендаціями та включала клінічні, біохімічні, імунологічні, інструментальні й гістологічні дослідження. ПСХ діагностували за характерним холестатичним клінічним та біохімічним профілем (свербіж, підвищення γ-глутамілтрансферази), змінами на холангіограмах (мультифокальні стриктури, сегментарне розширення жовчних проток) та гістологічними ознаками (перидуктальний фіброз, фіброзно-облітеруючий холангіт) [20]. АСХ встановлювали за критеріями АІГ (підвищення IgG, позитивні автоантитіла, гістологічні зміни, зокрема інтерфейс-гепатиту, розеткоутворення, емперіполезу, портальної інфільтрації з переважанням лімфоцитів і плазматичних клітин) [21] у поєднанні з типовими для ПСХ змінами, встановленими за даними магнітно-резонансної холангіопанкреатографії (МРХПГ) та/або морфологічного дослідження печінки. Діагноз АСХ визначався за шкалою ESPGHAN: ≥8 балів – підтверджений АСХ, 7 балів – ймовірний АСХ [3]. Вірусні гепатити та спадкові метаболічні захворювання печінки було виключено на

підставі результатів відповідних лабораторних та інструментальних обстежень.

У ретроспективному аналізі враховано дані рутинних лабораторних та інструментальних обстежень. Лабораторні показники включали загальний аналіз крові, коагулограму (міжнародне нормалізоване відношення – МНВ), біохімічний аналіз – рівні аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), γ-глутамілтрансферази (ГГТ, гамма-глутамілтрансферази), лужної фосфатази (ЛФ), загального білірубіну, загального білка, альбуміну та γ-глобулінів, а також імунологічні маркери: рівень імуноглобуліну G (IgG) та автоантитіла – антинуклеарні антитіла (ANA), антитіла до гладеньких м'язів (SMA), антитіла до печінково-ниркового мікросому 1 типу (LKM-1), цитоплазматичні антинейтрофільні антитіла з перинуклеарним типом флуоресценції (pANCA), антитіла до печінково-цитозольного антигену типу 1 (LC1). Для оцінювання прогнозу в пацієнтів з ПСХ та АСХ використовували індекс SCOPE (Sclerosing Cholangitis Outcomes in Pediatrics), який дозволяє стратифікувати ризик прогресування захворювання на основі лабораторних параметрів, що включають рівні загального білірубіну, альбуміну, тромбоцитів, ГГТ та дані холангіографії на початку терапії та через 12 місяців (19) . Інструментальні дослідження включали ультразвукове дослідження (УЗД) для оцінювання структурних змін печінки, стану внутрішньо- та позапечінкових жовчних шляхів, а також виявлення ознак портальної гіпертензії. Ступінь фіброзу визначали методом еластографії за рекомендаціями EFSUMB [22]. Еластографію печінки у 2015-2019 рр. проводили на сканері «Радмир ULTIMA», а з 2019 року — на системі Aplio i800 (Canon Medical Systems) з використанням 2D-SWE. Магнітно-резонансну холангіопанкреатографію для візуалізації жовчних проток виконано в 62 пацієнтів (29 з ПСХ, 36 з АСХ). Біопсію печінки проведено в 38 пацієнтів з АСХ та 18 з ПСХ. Ілеоколоноскопія виконана у всіх пацієнтів з ПСХ та АСХ. Езофагогастродуоденоскопію проводили пацієнтам із цирозом печінки та/або тромбоцитопенією (≤150 тис./мкл) з метою діагностики варикозного розширення вен стравоходу (ВРВС). Використані методи забезпечили комплексну оцінку стану печінки, жовчних шляхів та ускладнень захворювання.

Критерії включення:

- Вік пацієнтів 2-18 років.
- Підтверджений діагноз ПСХ або АСХ на основі гістологічних, лабораторних чи інструментальних досліджень.
- Спостереження ≥ 12 місяців.
- Наявність лабораторних, морфологічних та інструментальних даних до початку лікування, на 6-му та 12-му місяцях терапії.

Критерії виключення:

- Вірусні гепатити B і C.
- Спадкові захворювання печінки.
- Спостереження <12 місяців або відсутність необхідних лабораторних даних для оцінювання ефективності лікування.

Для оцінювання ефективності лікування використовували рекомендації міжнародної групи з автоімунного гепатиту (АІН) [11]:

- Повна біохімічна відповідь: нормалізація трансаміназ (АЛТ, АСТ) та рівня IgG до верхньої межі норми (ВМН) протягом 6 та 12 місяців після початку терапії.
- Недостатня відповідь: відсутність повної біохімічної відповіді через 6 місяців лікування.
- Непереносимість лікування: реєструвалася при виникненні побічних ефектів, які призводили до припинення застосування препаратів.

А також оцінювали ефективність лікування за рівнем ГГТ в сироватці крові [16, 18]:

- Відповідь на лікування: зниження ГГТ ≥75% від початкового рівня через 6-12 місяців лікування.
- Відсутність відповіді: зниження ГГТ <75% від початкового рівня.

Усі пацієнти з АСХ та ПСХ отримували УДХК у дозі 10-20 мг/кг/добу. Системну імуносупресивну терапію преднізолоном отримували 81,6% (n=31) дітей з АСХ та 11,1% (n=2) дітей з ПСХ. Азатіоприн у комбінації з преднізолоном або як монотерапію отримували 76,3% пацієнтів з АСХ (n=29) та 18,2% (n=4) пацієнтів з ПСХ. Препарати 5-аміносаліцилової кислоти (5-АСА) застосовували у 68,4% (n=23) дітей з АСХ і 72,2% (n=13) з ПСХ. Мікофенолату мофетил отримували 10,5% (n=4) дітей з АСХ, циклоспорин –2,63% (n=1), які призначали в разі непереносимості або недостатньої ефективності азатіоприну. Антибактеріальну терапію (ципрофлоксацин, ванкоміцин або рифаксимін) отримували 34,2% (n=13) пацієнтів з АСХ та 27,8% (n=5) з ПСХ через недостатню ефективність базисного лікування.

Статистичні методи дослідження проведено з використанням програми GraphPad Prism 10 (GraphPad Software Inc., США, GraphPad Prism 10.4.1.627, серійний номер GPS-2722055-T). Перевірку нормальності розподілу проводили за критерієм Колмогорова-Смирнова. Безперервні змінні подано як середнє ± стандартне відхилення (SD) або медіану (Me) з міжквартильним інтервалом [Q25; Q75] залежно від характеру розподілу. Для порівняння середніх значень між групами

На умовах ліцензії CC BY 4.0

використовували t-критерій Стьюдента або U-критерій Манна-Вітні. Для аналізу динамічних змін у залежних вибірках застосовували повторний дисперсійний аналіз (Repeated Measures ANOVA) або тест Фрідмана залежно від характеру розподілу. Частотні показники порівнювали за допомогою точного тесту Фішера. Статистично вірогідними вважали результати при значенні $p<0,05$ [23].

Робота є фрагментом науково-дослідних робіт:

- 2016-2018 рр. «Дослідження ролі вітамін D залежних механізмів розвитку адаптаційних можливостей організму в критичні періоди дитинства та патогенезі хронічної соматичної патології у дітей», № державної реєстрації: 01.16U001202. Дизайн дослідження узгоджено на засіданні комісії з питань біоетики ДУ «ІПАГ НАМН України» (протокол № 3 від 23.06.2015);

- 2019-2021 рр. «Дослідження ролі вітамін D залежних механізмів розвитку адаптаційних можливостей організму в критичні періоди дитинства та патогенезі хронічної соматичної патології у дітей», № державної реєстрації: 01.16U001202. Дизайн дослідження узгоджено на засіданні комісії з питань біоетики ДУ «ІПАГ НАМН України» (протокол № 4 від 15.05.2018);

- 2022-2023 рр. «Оптимізувати методи профілактики і корекції недостатності та дефіциту вітаміну D у здорових дітей з груп ризику та при ревматичних хворобах і хронічних гепатитах», № державної реєстрації: 01.16U001202. Дизайн дослідження узгоджено на засіданні комісії з питань біоетики ДУ «ІПАГ НАМН України» (протокол № 4 від 13.04.21).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік пацієнтів у досліджуваних групах суттєво не відрізнявся: у групі АСХ – 11,1 ± 4,1 року, у групі ПСХ – 10,7 ± 3,8 року ($p>0,05$), таблиця 1. У групі АСХ частка дівчат становила 47%, що було вищим порівняно з групою ПСХ (28%), ($p=0,24$). Ураження великих жовчних проток діагностовано в 15 (83,3%) дітей з ПСХ та у 23 (70%) з АСХ, без суттєвої відмінності між групами, $p>0,05$.

Таблиця 1

Клініко-лабораторні та морфологічні показники в пацієнтів з АСХ та ПСХ перед початком лікування

Параметри	АСХ, n=38	ПСХ, n=18
Вік, роки (Mean ± SD)	11,1 ±4,1	10,7±3,8
Дівчатка , n (%)	18 (47)	5 (28)
Тромбоцити, Me [Q25; Q75]	245 (169; 411)	306 (238; 385)
АЛТ, Me [Q25; Q75]	383 (241; 768,5)	214 (89; 466)
АСТ, Me [Q25; Q75]	320 (200; 741)	146(63; 435)*
ГГТ, Me [Q25; Q75]	167 (81,5; 300)	134 (61; 285)
Білірубін, Me (Q25; Q75)	32 (15; 80)	14 (10; 20)*
Загальний білок, г/л Me [Q25; Q75]	87 (81; 93)	77 (68;83)*
Альбумін, г\л Me [Q25; Q75]	36 (32; 40)	43 (40; 45)*
МНВ, Me [Q25; Q75]	1,4 (1,2; 1,7)	1,2 (1,1; 1,3)
IgG, г/л, Me [Q25; Q75]	22 (16; 29)	12 (9; 16)*
γ-глобуліни % [Q25; Q75]	30 (27; 46)	18 (16; 28)
Фіброз ≤ 2 ст., n (%)	13 (34)	9 (50)
Фіброз ≥ 3 ст., n (%)	25 (66)	9 (50)
Еластографія печінки, кПА [Q25; Q75]	11 (8; 15)	8 (6;11)*
Цироз печінки, n (%)	11 (29)	4 (22)
Портальна гіпертензія, n (%)	11 (29)	2 (21)
ВРВС, n (%)	4 (10,5)	2 (11)
Ураження великих жовчних проток	23 (60,5)	15 (83)
ЗЗК	26 (68)	13 (72)

Примітки: n – кількість дітей у групі; Me – медіана; Q25 – перший квартиль; Q75 – третій квартиль; * – статистично значущі відмінності між групами за U-критерієм Манна-Вітні ($p<0,05$).

Аналіз лабораторних показників виявив характерні лабораторні зміни в кожній групі пацієнтів, що відображають різні механізми ураження печінки. У дітей з ПСХ рівні АСТ були значно нижчими, ніж у пацієнтів з АСХ (p=0,026 для АСТ), що свідчить про менш значне пошкодження гепатоцитів. Пацієнти з ПСХ також демонстрували нижчі рівні білірубіну порівняно з АСХ (p=0,02), що може бути пов'язано з ранньою стадією захворювання без типових ознак холестазу. Вищі рівні альбуміну в дітей з ПСХ порівняно з АСХ (p=0,01) разом з нижчими МНВ (p>0,05) свідчать про збережену синтетичну функцію печінки в дітей на початкових стадіях ПСХ. Рівень ГГТ в пацієнтів з ПСХ не мав суттєвої різниці з АСХ (p=0,49), що зумовлено схожістю механізмів ураження жовчних проток при ПСХ і АСХ. Імунологічний профіль пацієнтів з АСХ та ПСХ мав значні відмінності. Рівні IgG та γ-глобулінів були вірогідно вищими в пацієнтів з АСХ порівняно з ПСХ (p=0,006 і p=0,01 відповідно), що підтверджує наявність більш вираженого автоімунного компонента при АСХ. За даними біопсії, частка пацієнтів зі стадіями фіброзу ≤2 за Metavir була вищою в групі ПСХ (50%) порівняно з АСХ (34%), однак ця різниця не досягла статистичної значущості (p>0,05). Частота цирозу печінки також не відрізнялася між групами, становлячи 29% у пацієнтів з АСХ та 22% у хворих на ПСХ (p>0,05). За даними еластографії, показники жорсткості печінки були достовірно вищими в дітей з АСХ порівняно з ПСХ (p=0,01), що може бути зумовлено вищою активністю гепатиту в дітей з АСХ. Частота портальної гіпертензії становила 29% у групі АСХ та 21% у групі ПСХ, без статистично значущих відмінностей (p>0,05). Подібна тенденція спостерігалася щодо ВРВС, яке виявляли в 10,5% пацієнтів з АСХ та 11% з ПСХ (p>0,05).

Запальні захворювання кишківника часто спостерігалися в дітей з АСХ та ПСХ: у 68% при АСХ та в 72% при ПСХ, без статистично значущої різниці між групами (p>0,05). Ці дані вказують на можливі спільні механізми розвитку захворювань та підтверджують важливу роль ЗЗК як супутнього стану при холангіопатіях, що може впливати на підхід до діагностики та лікування.

Результати оцінювання відповіді на лікування наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Ефективність лікування дітей з ПСХ та АСХ на 6-му та 12-му місяці лікування

Параметри	6-й місяць n (%)	12-й місяць n (%)
Повна біохімічна відповідь через 6 та 12 місяців лікування		
АСХ (n=38)	**12 (32)**	**18 (47)**
ПСХ (n=18)	**7 (39)**	**12 (67)**
ГГТ відповідь (зниження ГГТ >75%) через 12 місяців лікування		
АСХ (n=38)	-	**25 (66)**
ПСХ (n=18)	-	**16 (89)**
ГГТ ≤50 Од/л на 12-му місяці лікування		
АСХ (n=38)	-	**24 (63)**
ПСХ (n=18)	-	**15 (83)**

Повна біохімічна відповідь через 6 місяців лікування

Через 6 місяців лікування повна біохімічна відповідь спостерігалася в 32% пацієнтів з АСХ та 39% пацієнтів з ПСХ, без статистично значущої різниці між групами (p>0,05). Низький рівень біохімічної відповіді в дітей з АСХ може бути пов'язаний із супутнім ураженням жовчних проток, що ускладнює контроль запального процесу. Імуносупресивна терапія при АСХ переважно спрямована на зменшення запалення в гепатоцитах, тоді як її вплив на патологічні зміни в жовчних протоках залишається обмеженим. У пацієнтів з ПСХ, які отримують монотерапію

На умовах ліцензії CC BY 4.0

урсодезоксихолевою кислотою, оцінка ефективності лікування через 6 місяців не є ключовим показником. Дані щодо ПСХ в цей часовий проміжок наведено виключно для порівняння з пацієнтами з АСХ.

Повна біохімічна відповідь через 12 місяців лікування

Через 12 місяців лікування повну біохімічну відповідь спостерігали лише в 47% пацієнтів з АСХ та 67% пацієнтів з ПСХ (p=0,25). Нижчий показник у пацієнтів з АСХ вказує на труднощі лікування, пов'язані із супутнім ураженням жовчних проток, тоді як у групі ПСХ результати є кращими, ймовірно, через відмінності в тяжкості запалення.

ГГТ є важливим маркером холестазу та ураження жовчних проток у дітей. Пацієнти з ПСХ демонструють кращу біохімічну відповідь за рівнем ГГТ порівняно з пацієнтами з АСХ. Вищий відсоток ГГТ-відповіді (89% проти 66%, p=0,1) свідчить про кращу ефективність терапії щодо зниження холестазу в пацієнтів з ПСХ. Нормалізація рівня ГГТ через 12 місяців лікування також частіше досягалася в дітей з ПСХ порівняно з АСХ (83% проти 63%, p=0,21). Це може вказувати на варіабельність індивідуальної відповіді на лікування та вплив додаткових факторів на ефективність терапії, зокрема ступеня ураження жовчних проток і фіброзу печінки. Також можливим фактором, що впливає на зниження ГГТ, є відмінності в дозуванні урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) між групами. Дітям з ПСХ зазвичай призначали УДХК в дозі 15-20 мг/кг/добу, тоді як пацієнтам з АСХ – 10-15 мг/кг/добу, що могло вплинути на ступінь біохімічної відповіді. Враховуючи можливий вплив дозування на ефективність терапії, цей аспект потребує подальших досліджень.

Прогностичний індекс SCOPE оцінює тяжкість перебігу захворювання та прогноз у пацієнтів з АСХ та ПСХ. Порівняння показників на початку лікування та через 12 місяців демонструє значне покращення стану пацієнтів в обох групах, таблиця 3.

Таблиця 3

Динаміка змін індексу SCOPE в дітей з ПСХ

Показник	0 міс	12 міс	Значення p
	SCOPE		
АСХ (n=38)			
Me [Q25; Q75]	**4 [3; 6]***	**2 [1; 3]**	**p<0,0001**
0-3 бали, n (%)	**15 (39)**	**32 (84)**	
4-5 балів, n (%)	**12 (32)**	**5 (13)**	
6-11 балів, n (%)	**11 (29)**	**1 (3)**	
ПСХ (n=18)			
Me [Q25; Q75]	**4 [2–5]***	**2 [1–2]**	**p=0,001**
0-3 бали, n (%)	**6 (33)**	**15 (83)**	
4-5 балів, n (%)	**10 (56)**	**2 (11)**	
6-11 балів, n (%)	**2 (11)**	**1 (6)**	

Примітки: n – кількість дітей у групі; Me – медіана; Q25 – перший квартиль; Q75 – третій квартиль; *— статистично значущі відмінності між групами за критерієм Вілкоксона для парних вибірок (p<0,05).

У дітей з АСХ на початку лікування медіана індексу SCOPE становила 4 [3; 6]; 39% мали низький ризик (0-3 бали), 32% – середній (4-5 балів), 29% – високий (6-11 балів). Через 12 місяців терапії медіана знизилася до 2 [1; 3], при цьому 84% пацієнтів перебували в групі низького ризику, 13% – середнього, 3% – високого. Динаміка SCOPE за рік лікування в групі АСХ була статистично значущою (p<0,0001).

У дітей з ПСХ на початку лікування медіана індексу SCOPE становила 4 [2-5]; 33% мали низький ризик прогресування, 56% – середній і 11% – високий. Через 12 місяців медіана знизилася до 2 [1-2], при цьому 83% пацієнтів мали низький ризик, 11% – середній і 6% – високий. Динаміка SCOPE за рік лікування в групі ПСХ також була статистично значущою (p=0,001).

Значне зниження показників SCOPE в пацієнтів з АСХ та ПСХ свідчить про високу ефективність лікування. Зменшення частки пацієнтів із середнім і високим ризиком прогресування захворювання вказує на зниження ймовірності розвитку ускладнень і покращення клінічного прогнозу в обох групах.

Ми також проаналізували динаміку жорсткості печінки, оціненої за допомогою еластографії, як потенційного критерію ефективності терапії. Порівняння показників на початку лікування та

через 12 місяців виявило значне зниження жорсткості печінки в групі АСХ (p=0,002), тоді як у групі ПСХ статистично значущих змін не зафіксовано (p=0,1) (табл. 4).

У пацієнтів з АСХ жорсткість печінки, визначена еластографією, відображає як фіброзні зміни, так і запальну інфільтрацію, тому зниження цього показника на тлі імуносупресивної терапії свідчить насамперед про зменшення активності запалення. Натомість у хворих на ПСХ жорсткість печінки переважно зумовлена фіброзом і внутрішньопечінковим холестазом, а внесок запального компонента є незначним. У цьому контексті монотерапія УДХК, ефективність якої щодо зменшення фіброзу й контролю холестазу залишається обмеженою за даними численних досліджень, не забезпечує істотної динаміки показників жорсткості печінки.

Таблиця 4

Зміни показників жорсткості печінки (кПа) за даними еластографії в дітей з ПСХ і АСХ під впливом терапії

Показник	0 міс Me [Q25; Q75]	12 міс Me [Q25; Q75]	Значення p
Еластографія, кПа			
ПСХ (n=20)	**8 [6;11]**	**7 [5;9]**	**p=0,10**
АСХ (n=38)	**11 [8;15]***	**8 [7;11]**	**p=0,002**

Примітка. * – статистично достовірна відмінність у групі в динаміці спостереження (p<0,05, тест Вілкоксона для парних вибірок).

Визначення повної біохімічної ремісії, як нормалізації рівнів амінотрансфераз та IgG, набуває дедалі більшого значення як клінічно досяжний та прогностично значущий сурогатний маркер гістологічної активності в пацієнтів з АІГ. Згідно з даними Hartl et al. (2022), лише 18% пацієнтів з АІГ, які перебували в стабільній біохімічній ремісії, мали залишкову гістологічну активність, і жоден не мав високої активності запалення. Натомість серед пацієнтів без біохімічної ремісії 70% мали персистуюче запалення. Ці результати підтверджують, що досягнення повної біохімічної відповіді може вважатися надійним критерієм контролю активності захворювання та ефективності імуносупресивної терапії при АІГ. Як зазначають автори цього дослідження, важливим аспектом є визначення не тільки рівня трансаміназ, але й IgG, оскільки серед пацієнтів з частковою біохімічною ремісією (нормальні рівні амінотрансфераз, але підвищений IgG) у 50% виявлено високу гістологічну активність, що додатково підкреслює прогностичну значущість одночасного контролю обох показників – АЛТ і IgG – саме в контексті автоімунного гепатиту. Дослідження Hartl et al. (2018) також продемонструвало, що повна біохімічна ремісія (нормалізація амінотрансфераз і IgG) є не лише маркером низької гістологічної активності, але й незалежним прогностичним фактором регресу фіброзу при АІГ. За умов стабільної біохімічної ремісії протягом 5,7 року жоден пацієнт не мав прогресування фіброзу, тоді як 43% хворих без ремісії продемонстрували прогресування фіброзу печінки [24].

У контексті ПСХ результати дослідження Deneau et al. (2018) демонструють, що зниження рівня ГГТ є важливим предиктором сприятливого прогнозу [18]. Так, у пацієнтів з рівнем ГГТ <50 Од/л через рік після встановлення діагнозу 5-річна виживаність без подій становила 91% порівняно з 67% при рівні ГГТ ≥50. Найкращі результати спостерігались у дітей, у яких протягом першого року рівень ГГТ знизився на ≥75% відносно вихідного значення (виживаність без подій – 88%), тоді як при зниженні на ≤25% вона становила лише 61%. Наведені дані підтверджують доцільність розгляду ГГТ як потенційного сурогатного маркера ефективності лікування ПСХ в дітей. Концепція так званого «ймовірного сурогатного маркера» (тобто такого, що з великою ймовірністю відображає вплив лікування на клінічно значущий результат) офіційно визнається Управлінням з контролю за продуктами і ліками США (FDA) як основа для прискореного затвердження ліків при повільно прогресуючих захворюваннях, таких як ПСХ, за наявності вагомих епідеміологічних підтверджень [25].

Результати нашого дослідження свідчать про складність досягнення повної біохімічної відповіді в дітей з АСХ навіть за умов комбінованої імуносупресивної терапії. Через 12 місяців

На умовах ліцензії CC BY 4.0

лікування лише 47% дітей з АСХ досягли повної біохімічної ремісії, що узгоджується з результатами дослідження Giorgio A.D. et al., 2020 р, проведеному в King's College Hospital (Лондон, Великобританія), у якому 55% дітей з АСХ досягли ремісії [14]. Хоча імуносупресивна терапія залишається стандартом лікування АСХ, її ефективність щодо впливу на біліарний компонент захворювання є обмеженою [6], що підтверджується і нашими даними. Значна частка пацієнтів з АСХ не досягла нормалізації рівня ГГТ. Наші результати показали, що нормалізацію ГГТ вдалося досягти лише в 63% пацієнтів з АСХ, тоді як у групі ПСХ цей показник становив 83%. Подальші дослідження мають бути спрямовані на вивчення механізмів резистентності холангіопатій до імуносупресії, а також на пошук нових терапевтичних стратегій, які б дозволяли ефективно впливати на біліарні ураження при АСХ та ПСХ.

Особливістю нашого дослідження є включення одночасного оцінювання біохімічної відповіді, ГГТ-відповіді, індексу SCOPE, оцінювання жорсткості печінки як взаємодоповнювальних інструментів моніторингу ефективності лікування дітей з АСХ та ПСХ. Використання індексу SCOPE як прогностичного інструменту при ПСХ в дітей обґрунтовано численними дослідженнями. Хоча роль індексу SCOPE в щоденній клінічній практиці ще не визначена остаточно, його розглядають як корисне доповнення до загальної клінічної оцінки [19, 26, 27]. Оцінка індексу SCOPE у нашій когорті продемонструвала виражене зниження прогнозованого ризику в дітей з АСХ та ПСХ вже через 12 місяців лікування. У групі АСХ медіана індексу знизилась з 4 [3-6] до 2 [1-3] балів ($p<0,0001$), при цьому частка пацієнтів з високим ризиком (6-11 балів) зменшилась з 29% до 3%. Аналогічні тенденції спостерігались у групі ПСХ: зниження медіани з 4 [2-5] до 2 [1-2] балів ($p=0,001$), зменшення частки пацієнтів з високим ризиком з 11% до 6%. Зниження показника SCOPE на ранніх етапах лікування, зокрема через 12 місяців, може слугувати маркером покращення клінічного прогнозу, навіть якщо формально індекс був розроблений для довгострокової стратифікації. У дослідженні Hensel et al. (2021) було показано, що обчислення індексу SCOPE через 5 років після встановлення діагнозу дозволяє краще передбачити розвиток ускладнень, порівняно з розрахунком на момент діагностики для прогнозу трансплантації печінки або летального результату [28]. Зниження показника SCOPE вже протягом першого року може свідчити про позитивну динаміку захворювання та слугувати додатковим критерієм ефективності терапії в дітей з АСХ та ПСХ. Це особливо важливо в педіатричній практиці, де терапевтичні рішення часто потрібно ухвалювати з урахуванням активного росту, гормональних змін і ризику швидкого прогресування фіброзу.

Важливою особливістю нашого дослідження є застосування еластографії як додаткового неінвазивного маркера оцінювання відповіді на терапію в дітей з АСХ та ПСХ. Зниження жорсткості печінки за даними еластографії протягом першого року лікування було достовірним лише в пацієнтів з АСХ: медіана жорсткості печінки (кПА) зменшилася з 11 кПа [8; 15] до 8 кПа [7; 11] ($p=0,002$). Це може відображати зниження запалення в печінці, що підтверджується літературними даними про взаємозв’язок між активністю гепатиту та показниками жорсткості [22, 24, 29]. Натомість у дітей з ПСХ змін жорсткості печінки в динаміці не виявлено (8 кПа [6; 11] → 7 кПа [5; 9], $p=0,10$). Це узгоджується з відомими особливостями ПСХ, де переважають фібротичний та холестатичний компоненти ураження, а запальна активність є менш вираженою. Наразі нам не вдалося виявити досліджень, які б оцінювали динаміку показників еластографії в пацієнтів з ПСХ як маркер ефективності терапії. Натомість у пацієнтів з АСХ динаміка жорсткості печінки може виступати додатковим маркером ефективності терапії. Такий підхід узгоджується з результатами інших дослідників, які підтримують використання еластографії як чутливого інструменту моніторингу змін у печінковій тканині у відповідь на лікування автоімунних захворювань печінки [24, 30, 31].У цьому контексті доцільним є підкреслення ролі еластографії не лише як одноразового діагностичного інструменту, а й як засобу динамічного моніторингу ефективності лікування. Регулярне вимірювання жорсткості печінки дозволяє оцінювати зміну стану тканини без необхідності повторної біопсії, що особливо важливо в педіатричній практиці. Перспективним напрямом подальших досліджень є встановлення порогових значень змін жорсткості печінки, які б достовірно корелювали з регресом гістологічної стадії фіброзу. Визначення таких порогів дозволить підвищити клінічну цінність еластографії як неінвазивного сурогатного маркера гістологічного поліпшення активності та фіброзу печінки. Такий підхід відкриває можливість формування персоналізованих стратегій моніторингу, орієнтованих на довготривалий прогноз, зменшення необхідності інвазивних процедур та оптимізацію терапевтичного супроводу дітей з автоімунними захворюваннями печінки.

На сьогодні не розроблено ефективного методу лікування імунних холангіопатій, таких як АСХ та ПСХ, що підтверджується як результатами нашого дослідження, так і численними публікаціями інших авторів. Раніше повідомлялось, що застосування УДХК в дозах 13-15 мг/кг/добу може призводити до нормалізації рівнів печінкових ферментів, однак при цьому не виявлено позитивного впливу на довготривалий прогноз [32]. У нещодавньому ретроспективному дослідженні не було виявлено суттєвої різниці в клінічних наслідках між групами, які отримували УДХК, не отримували терапії або застосовували пероральний ванкоміцин [33]. Крім того, перебіг ПСХ в дітей характеризується природними коливаннями біохімічної активності, і спонтанна нормалізація печінкових ферментів не є рідкісною [27]. Однак згідно з дослідженням Deneau et al., 2018, нормальний рівень ГГТ через 1 рік досягнуто у 53% пацієнтів, які отримували УДХК, і лише у 29% тих, хто її не отримував [18]. У нашому дослідженні УДХК отримували всі пацієнти з АСХ і ПСХ, а 4% отримували ванкоміцин. Проте ретроспективний дизайн не дозволяє однозначно оцінити ефективність цієї терапії.

Обмеженням нашого дослідження є ретроспективний дизайн, невелика вибірка пацієнтів з ПСХ, а також різна тривалість перебування на терапії до моменту включення в дослідження. Проте перевагами є динамічне спостереження впродовж 12 місяців і використання декількох комплементарних критеріїв ефективності (біохімічні показники, еластографія, індекс SCOPE).

ВИСНОВКИ

1. Ефективність терапії в дітей з автоімунним склерозуючим холангітом та первинним склерозуючим холангітом залишається помірною: повну біохімічну відповідь та нормалізацію рівня γ-глутамілтрансферази через 12 місяців лікування досягнуто лише в 47% і 63% пацієнтів з автоімунним склерозуючим холангітом та в 67% і 83% з первинним склерозуючим холангітом відповідно, що свідчить про необхідність удосконалення терапевтичних підходів.
2. Визначення жорсткості печінки за допомогою еластографії є чутливим маркером ефективності лікування в перші 12 місяців терапії в дітей з автоімунним склерозуючим холангітом і може розглядатися як додатковий критерій ефективності імуносупресивної терапії.
3. Оцінювання біохімічної відповіді, рівня γ-глутамілтрансферази та розрахунок прогностичного індексу SCOPE (Sclerosing Cholangitis Outcomes in Pediatrics) є неінвазивними інструментами, які доцільно включати до системи моніторингу ефективності лікування та оцінювання прогнозу в дітей з автоімунним і первинним склерозуючим холангітом.

Внески авторів:

Диба М.Б. – концептуалізація, методологія, дослідження, аналіз, написання статті, редагування;

Березенко В.С. – рецензування та редагування;

Михайлюк Х.З., Ткалик О.М. – дослідження.

Фінансування. Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Deneau M, Jensen MK, Holmen J, Williams MS, Book LS, Guthery SL. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, and overlap in Utah children: Epidemiology and natural history. Hepatology. 2013;58:1392-400. doi: https://doi.org/10.1002/hep.26454
2. Stevens JP, Gupta NA. Recent insights into pediatric primary sclerosing cholangitis. Clin Liver Dis. 2022;26:489-519.
doi: https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.03.009
3. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A, et al. Diagnosis and management of pediatric autoimmune liver disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;66:345-60.
doi: https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001801
4. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: A 16-year prospective study. Hepatology. 2001;33:544-53. doi: https://doi.org/10.1053/jhep.2001.22131
5. Ricciuto A, Kamath BM, Hirschfield GM, Trivedi PJ. Primary sclerosing cholangitis and overlap features of autoimmune hepatitis: A coming of age or an age-ist problem? J Hepatol. 2023;79:567-75.
doi: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.02.030
6. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2020;72:671-722. doi: https://doi.org/10.1002/hep.31065
7. Rojas CP, Bodicharla R, Campuzano-Zuluaga G, Hernandez L, Rodriguez MM. Autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis in children and adolescents. Fetal Pediatr Pathol. 2014;33:202-9.
doi: https://doi.org/10.3109/15513815.2014.898721
8. Fagundes EDT, Ferreira AR, Hosken CC, Queiroz TCN. Primary sclerosing cholangitis in children

На умовах ліцензії CC BY 4.0

and adolescents. Arq Gastroenterol. 2017;54:286-91. doi: https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201700000-50

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

10. Karlsen TH, Hirschfield GM. Primary sclerosing cholangitis: Current understanding, management, and future developments. In: Clinical Hepatology: Principles and Practice. 2016;99-110.
doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-40908-5_8

11. Valentino PL, Wiggins S, Harney S, Raza R, et al. The natural history of primary sclerosing cholangitis in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;63:603-9. doi: https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001368

12. Adike A, Carey EJ, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis in children versus adults: Lessons for the clinic. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2018;12:1025-32. doi: https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1521719

13. Assis DN, Bowlus CL. Recent advances in the management of primary sclerosing cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21:2065-75.
doi: https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.04.004

14. Giorgio AD, Hadzic N, Dhawan A, Deheragoda M, Heneghan MA, Vergani D, et al. Seamless management of juvenile autoimmune liver disease: Long-term medical and social outcome. J Pediatr. 2020;218:121-9.e3. doi: https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.11.028

15. Nastasio S, Mosca A, Alterio T, Sciveres M, Maggiore G. Juvenile autoimmune hepatitis: Recent advances in diagnosis, management and long-term outcome. Diagnostics (Basel). 2023;13:2753.
doi: https://doi.org/10.3390/diagnostics13172753

16. Laborda TJ, Jensen MK, Kavan M, Deneau M. Treatment of primary sclerosing cholangitis in children. World J Hepatol. 2019;11:19-36.
doi: https://doi.org/10.4254/wjh.v11.i1.19

17. Pape S, Snijders RJALM, Gevers TJG, Chazouilleres O, Dalekos GN, Hirschfield GM, et al. Systematic review of response criteria and endpoints in autoimmune hepatitis by the International Autoimmune Hepatitis Group. J Hepatol. 2022;76:841-51.
doi: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.041

18. Deneau MR, Mack C, Abdou R, Amin M, Amir A, Auth M, et al. Gamma glutamyltransferase reduction is associated with favorable outcomes in pediatric primary sclerosing cholangitis. Hepatol Commun. 2018;2:1369-78. doi: https://doi.org/10.1002/hep4.1251

19. Deneau MR, Mack C, Perito ER, Ricciuto A, Valentino PL, Amin M, et al. The Sclerosing Cholangitis Outcomes in Pediatrics (SCOPE) Index: A prognostic tool for children. Hepatology. 2021;73:1074-87.
doi: https://doi.org/10.1002/hep.31393

20. Björnsson E. Small-duct primary sclerosing cholangitis. Curr Gastroenterol Rep. 2009;11:37-41.
doi: https://doi.org/10.1007/s11894-009-0006-6

21. Balitzer D, Shafizadeh N, Peters MG, Ferrell LD, Alshak N, Kakar S. Autoimmune hepatitis: Review of histologic features included in the simplified criteria proposed by the International Autoimmune Hepatitis Group and proposal for new histologic criteria. Mod Pathol. 2017;30:773-83. doi: https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.267

22. Dietrich C, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography, update 2017 (Long Version). Ultraschall Med. 2017;38:e16-e47. doi: https://doi.org/10.1055/s-0043-103952

23. Dawson B, Trapp RG. Basic & Clinical Biostatistics. 5th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2020.

24. Hartl J, Ehlken H, Sebode M, Peiseler M, Krech T, Zenouzi R, et al. Usefulness of biochemical remission and transient elastography in monitoring disease course in autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2018;68:754-63. doi: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.020

25. FDA-NIH Biomarker Working Group. Reasonably likely surrogate endpoint. In: BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); 2016 [cited 2025 Mar 23]. Available from: https://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK453485/

26. Cucinotta U, Dipasquale V, Mayer C, Alibrandi A, Pigneur B, Avril S, et al. Does the SCOPE (Sclerosing Cholangitis Outcomes in PEdiatrics) index effectively predict later liver transplantation in children with sclerosing cholangitis? Dig Liver Dis. 2025;57:1247-53. doi: https://doi.org/10.1016/j.dld.2025.03.021

27. Skarby AJ, Casswall T, Bergquist A, Lindström L. Good long-term outcomes of primary sclerosing cholangitis in childhood. JHEP Rep. 2024;6:101123. doi: https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2024.101123

28. Hensel KO, Kyrana E, Hadzic N, et al. Sclerosing cholangitis in pediatric inflammatory bowel disease: early diagnosis and management affect clinical outcome. J Pediatr. 2021;238:50.e6.
doi: https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.07.047

29. Yan YL, Xing X, Wang Y, Wang XZ, Wang Z, Yang L. Clinical utility of two-dimensional shear-wave elastography in monitoring disease course in autoimmune hepatitis-primary biliary cholangitis overlap syndrome. World J Gastroenterol. 2022;28:2021-33.
doi: https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i18.2021

30. Lawrence AE, Dienhart M, Cooper JN, et al. Ultrasound elastography as a non-invasive method to monitor liver disease in children with short bowel syndrome: updated results. J Pediatr Surg. 2019;54:1179-83. doi: https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.02.039

31. Soh EG, Lee YH, Kim YR, Yoon KH, Choi KH. Usefulness of 2D shear wave elastography for the evaluation of hepatic fibrosis and treatment response in patients with autoimmune hepatitis. Ultrasonography. 2022;41:740-9. doi: https://doi.org/10.14366/usg.21266

32. Floreani A, De Martin S. Treatment of primary sclerosing cholangitis. Dig Liver Dis. 2021;53:1531-8. doi: https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.04.028

33. Deneau MR, Mack C, Mogul D, et al. Oral vancomycin, ursodeoxycholic acid, or no therapy for pediatric primary sclerosing cholangitis: a matched analysis. Hepatology. 2021;73:1061-73.
doi: https://doi.org/10.1002/hep.31560

Стаття надійшла до редакції 24.06.2025;
затверджена до публікації 12.02.2026