

ПАЗЕНКО

Екатерина Владимировна

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ОСОБЕННОСТИ
СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО СКЛЕРОЗИРУЮЩЕГО ХОЛАНГИТА И
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

3.1.18 — Внутренние болезни

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург-2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт–Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент Райхельсон Карина Леонидовна

Официальные оппоненты:

Винницкая Елена Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы, Научно-исследовательский отдел гепатологии

Гриневич Владимир Борисович — доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, вторая кафедра терапии усовершенствования врачей

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Защита состоится «...» _____ 2022 г. в ... часов на заседании Диссертационного Совета 21.2.050.01 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, тел. 8(812)3387104, e-mail: usovet@spbgmu.ru) в зале заседаний Ученого Совета.

С работой можно ознакомиться в научной библиотеке ФГОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте: <http://1spbgmu.ru>.

Автореферат разослан «_____» _____ 2022 г.

Ученый секретарь Диссертационного Совета
доктор медицинских наук, профессор
Заслуженный врач Республики Северная Осетия -Алания



В.Н. Марченко

Актуальность и степень разработанности темы исследования. Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) – хроническое холестатическое заболевание печени неустановленной этиологии, характеризующееся негнойным деструктивным воспалением, облитерирующим фиброзом и сегментарной дилатацией внутри- и/или внепеченочных желчных протоков [Винницкая Е. В., 2018; Charman M. H., 2019].

История изучения первичного склерозирующего холангита (ПСХ) тесно связана с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) [Atkinson A. J., 1964; Schwartzm, S. I., 1958]. Изначально ПСХ считался крайне редкой патологией, которая преимущественно выявлялась при посмертном патологоанатомическом исследовании пациентов с болезнями кишечника. С конца XX века после внедрения в клиническую практику визуализирующих методов исследования билиарного дерева наблюдается неуклонный рост распространенности ПСХ, и подтверждена прочная ассоциация ПСХ с ВЗК (ВЗК/ПСХ) [Broome U., 1996; Boonstra K., 2012]. Однако до сих пор в большинстве стран мира, в том числе и в Российской Федерации, отсутствуют точные данные о распространенности и заболеваемости ПСХ, частоте его сочетания с ВЗК.

Известно, что ряд клинических, лабораторных, эндоскопических характеристик отличают поражение кишечника при ПСХ от классических форм ВЗК и формируют так называемый «особый фенотип ВЗК при ПСХ» [Saich R., 2008; Harbord M., 2016]. В настоящее время нет однозначного мнения, является ли он отдельной формой заболевания или представляет собой вариант ВЗК с фенотипическими особенностями.

В последние годы достигнуты определенные успехи в изучении отдельных характеристик ассоциации ПСХ и ВЗК [Винницкая Е. В., 2018]. Однако остается больше вопросов, чем ответов в понимании путей патогенеза, взаимного влияния заболеваний на их течение и прогноз. Данные литературных источников во многом противоречивы. Требуют уточнения клинико-лабораторные, эндоскопические и морфологические особенности этих заболеваний при их сочетании.

ПСХ относится к редким болезням [Lindor K., 2019], а распространенность так называемых «особых форм» (ПСХ мелких протоков, вариантный синдром ПСХ/аутоиммунный гепатит) соответствует критериям орфанных заболеваний, что определяет невозможность проведения крупномасштабных исследований.

В то же время в последние десятилетия фиксируется рост заболеваемости ПСХ и ВЗК [Хатьков И. Е., 2019; Tabibian J. H., 2018], которые наблюдаются преимущественно у молодого, трудоспособного населения, быстро прогрессируют и приводят к инвалидизации, высокой потребности в хирургическом лечении, развитию онкологических осложнений и ранней смерти пациентов [Charman M. H., 2019; Deneau M., 2017]. Это обуславливает необходимость дальнейшего изучения их патогенеза, совершенствования имеющихся

диагностических критериев, а также поиск ранних маркеров развития сочетанной патологии и риска малигнизации.

Цель исследования: определить клинико-лабораторные и морфологические характеристики сочетанного течения первичного склерозирующего холангита и воспалительных заболеваний кишечника для улучшения диагностики и прогноза заболеваний.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ клинико-лабораторных характеристик и течения ПСХ у пациентов с наличием и отсутствием ВЗК и выявить прогностические факторы развития заболевания.

2. Определить клинико-лабораторные и эндоскопические характеристики течения ВЗК, ассоциированных с ПСХ.

3. Выявить морфологические и иммуногистохимические особенности поражения печени при ПСХ, ассоциированном с ВЗК, в сравнении с изолированным его течением.

4. Определить и сравнить морфологические и иммуногистохимические характеристики состояния слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки у пациентов с ПСХ с изолированным и сочетанным с ВЗК течением.

5. Выявить клинико-лабораторные и эндоскопические особенности ВЗК у пациентов с ПСХ мелких протоков и при варианном синдроме ПСХ/аутоиммунный гепатит (АИГ).

Научная новизна. Получены отдельные новые данные и уточнены имеющиеся представления о частоте ассоциации ПСХ и ВЗК, гендерных, клинических, лабораторных, рентгенологических, морфологических особенностях ПСХ, в том числе в зависимости от наличия ВЗК и его нозологической формы. Так, впервые детально охарактеризованы клинико-лабораторные варианты дебюта и течения ПСХ при изолированной форме заболевания и ассоциации с различными ВЗК. Ряд данных, касающихся характеристик сочетания изучаемых заболеваний, получен впервые для российской популяции взрослых пациентов. Уточнены клинические, лабораторные, эндоскопические особенности ВЗК при их сочетании с ПСХ в сравнении с изолированными формами язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК). Обнаружена диссоциация между показателями клинической, эндоскопической, морфологической активности ВЗК при ПСХ.

Впервые выявлен лабораторный предиктор развития ВЗК у пациентов с исходным ПСХ: повышение щелочной фосфатазы (ЩФ) выше, чем в 2,95 раза от верхнего предела нормы (ВПН), уточнена роль отдельных диагностических маркеров, установлена их ассоциация с особенностями дебюта и течения ПСХ и ВЗК.

Дополнены знания об эндоскопических и морфологических характеристиках

поражения кишечника при ПСХ. Выявлен ряд признаков, отличающих поражение кишечника при ПСХ от классических форм ВЗК. Так, установлено, что для ЯК, ассоциированного с ПСХ, характерны распространенный колит и ретроградный илеит, а для БК, сочетающейся с ПСХ, — нестриктурирующая, непенетрирующая (воспалительная) форма заболевания кишечника. Показано, что ассоциация с ВЗК характерна для особых форм ПСХ: ПСХ/АИГ и ПСХ мелких протоков, уточнены особенности поражения кишечника у пациентов данной группы.

Впервые описано наличие морфологических признаков хронического воспаления (степень 1 по гистологическому индексу Нэнси) в слизистой оболочке (СО) кишечника у части пациентов с ПСХ, не имеющих клинических и эндоскопических признаков поражения кишечника, а также наличие эозинофильной инфильтрации и формирования фиброза СО кишечника у пациентов с ЯК/ПСХ.

Подтверждены данные о высокой частоте развития злокачественных новообразований [холангиокарцинома (ХЦК), колоректальный рак (КРР)] при ПСХ и уточнен риск развития ХЦК в зависимости от длительности ПСХ.

У пациентов с изолированным течением ПСХ, а также с вариантным синдромом ПСХ/АИГ описаны новые морфологические признаки ПСХ — воспаление и фиброз стенки центральной вены.

Получены новые данные о роли тканевых макрофагов (CD68) и TGF- β 1 в патогенезе сочетанных заболеваний ПСХ и ВЗК, в том числе в формировании фиброза при ПСХ.

Теоретическая и практическая значимость. Результаты работы способствуют улучшению диагностики, дифференциальной диагностики и прогноза сочетанных заболеваний ПСХ и ВЗК, имеют значение для профилактики осложнений ПСХ.

Дополнены существовавшие данные о клинических, лабораторных, инструментальных и морфологических характеристиках изучаемых заболеваний, о динамике их изменений с течением ВЗК и ПСХ. Это позволяет совершенствовать диагностические алгоритмы, используемые в практическом здравоохранении.

Определен предиктор развития сочетанной патологии, получены новые данные о прогнозе заболеваний. На их основе определены группы риска, нуждающаяся в динамическом наблюдении, что послужит оптимизации тактики ведения пациентов.

Данные о макро- и микроморфологических особенностях изучаемых заболеваний, о роли тканевых макрофагов и TGF- β 1-позитивных клеток печени при сочетанных заболеваниях ПСХ и ВЗК вносят вклад в существующие представления о патогенезе и течении данных болезней.

Методология и методы исследования. Методология работы основана на системном подходе к изучаемой проблеме и последовательном применении общепринятых методов научного познания. Методологическую основу составили общенаучные (описание, наблюдение, измерение, моделирование), общелогические (синтез и анализ, индукция, абдукция и дедукция) и специальные методы (методы беседы и ретроспективного получения данных, лабораторные, инструментальные, морфологические, статистические методы и медико-математическое моделирование).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. ПСХ, ассоциированный с ВЗК, по сравнению с изолированным ПСХ, развивается в более молодом возрасте. При ПСХ наблюдается высокая частота развития злокачественных новообразований билиарного тракта и толстой кишки с повышением кумулятивного риска развития холангиокарциномы при увеличении продолжительности заболевания.

2. Повышение активности щелочной фосфатазы более чем в 2,95 раза от верхнего предела нормы при ПСХ является предиктором развития ВЗК. Для ВЗК, ассоциированных с ПСХ, характерен латентный дебют, для ЯК/ПСХ — ретроградный илеит, для БК/ПСХ — нестриктурирующая, непенетрирующая (воспалительная) форма заболевания.

3. Для пациентов с изолированным течением ПСХ, в сравнении с пациентами с ВЗК/ПСХ, более характерны ранние стадии заболевания печени. Поражение стенки центральной вены (воспаление и/или фиброз) типично для гистологической картины ПСХ и наблюдается в 79,5% случаев. На стадии цирроза печени наблюдается повышение экспрессии TGF- β 1 макрофагами печени.

4. В слизистой оболочке толстой кишки большинства пациентов с ПСХ без анамнестических и клинико-эндоскопических признаков ВЗК выявляется неактивное хроническое воспаление. Гистологическими особенностями ЯК при ПСХ являются эозинофилия и фиброз в слизистой оболочке толстой кишки.

5. Для активных форм ВЗК характерно повышение плотности инфильтрации CD68⁺-макрофагами и экспрессии TGF- β 1 в строме слизистой оболочки толстой кишки.

6. Ассоциация с ВЗК характерна для ПСХ мелких протоков и ПСХ/АИГ. Особенностью поражения кишечника при ПСХ мелких протоков является отсутствие вовлечения прямой кишки. ПСХ/АИГ присущи более ранняя манифестация ПСХ и ВЗК, частое развитие илеита.

Степень достоверности, реализация и апробация результатов исследования. Результаты получены благодаря современным достижениям медицины, не противоречат существующим ее положениям, сопоставлялись с данными других научных исследований. Положения, выводы и рекомендации, сформулированные в работе,

основаны на обследовании 117 пациентов. Используются современные методики сбора и обработки полученной информации. Разработанные методы были апробированы. Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностическую работу ООО «Схема лечения».

По материалам диссертации опубликовано 18 печатных работ, в том числе: 4 статьи в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, определенный Высшей аттестационной комиссией; 4 статьи в других изданиях; 2 учебных пособия; 8 тезисов (включая зарубежные издания). Результаты диссертации доложены на XI Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения больных в многопрофильном лечебном учреждении» (Санкт-Петербург, 2014); на VI научно-практической конференции «Современные проблемы детской гастроэнтерологии. Апостоловские чтения» (Санкт-Петербург, 2016); на XXI-ой, XXII-ой XXIII-ей, XXV-ой Объединенных Российских гастроэнтерологических неделях (Москва, 2015, 2016, 2017, 2019 гг.); на III Всероссийском конгрессе «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (Москва, 2018 г.); на Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2019 г.); на World Congress of Gastroenterology (Turkey, Istanbul, 2019); на Межрегиональной конференции с международным участием «Междисциплинарные аспекты диагностики и лечения пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в структурах федерального и городского здравоохранения» (Санкт-Петербург, 2020).

Структура диссертации. Диссертация включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, данные собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, список иллюстративного материала, приложение. Диссертация изложена на 195 страницах, содержит 64 таблицы, 27 рисунков, 1 приложение. Список литературы включает 20 отечественных и 245 иностранных литературных источников.

Личный вклад автора в проведение исследования. Автор лично принимала участие во всех этапах подготовки и проведения научного исследования, самостоятельно сформулировала цель и задачи диссертационного исследования, провела поиск и анализ литературы по избранной теме, осуществила отбор пациентов, их клиническое обследование и наблюдение, обработку и анализ полученных данных, написание диссертации, подготовку публикаций. Доля участия автора в накоплении информации — 80%, в анализе информации, формировании результатов, написании диссертационного исследования — 100%.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования.

Обследовано 117 пациентов, в том числе 62 пациента с ПСХ, из них 30 (48,4 %) мужчин. 45 (72,5%) пациентов с ПСХ при включении в исследование имели установленный диагноз ВЗК: ЯК диагностировался в 22 (48,9%) случаях; БК — в 13 (28,9%) случаях; воспалительное заболевание кишечника неуточненное (ВЗКн) — в 10 (22,2%) случаях. ПСХ мелких протоков наблюдался у 23 (37,1%) пациентов, а вариантный синдром ПСХ с признаками аутоиммунного гепатита (ПСХ/АИГ) — у 16 (25,8%) человек. Группу сравнения составили 55 пациентов с ВЗК без поражения печени: с ЯК — 30 пациентов, с БК — 25 пациентов.

Диагноз ЯК и БК устанавливался согласно соответствующим клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации (2020) и Европейской организации по изучению язвенного колита и болезни Крона (ЕССО, 2016, 2017, 2018). Учитывая отсутствие общепринятых критериев и классификаций, специализированных именно для ВЗК на фоне ПСХ, а также гипотезу отдельной нозологической формы и большую схожесть изменений в кишечнике при ПСХ/ВЗК с ЯК [Loftus E. V., 2005] для унификации результатов активность заболевания в группах ЯК/ПСХ, ВЗК/ПСХ, БК/ПСХ и ВЗКн/ПСХ оценивалась по классификациям, разработанным для ЯК [простой клинический индекс активности колита (SCCAI), эндоскопический индекс активности язвенного колита (UCEIS) и гистологический индекс Нэнси (ГИН)]. Дополнительно проводилась оценка БК/ПСХ и БК по классификациям, созданным для изолированного течения БК [индекс Харви – Брэдшоу, простой эндоскопический индекс болезни Крона (SES-CD); шкала оценки морфологической активности болезни Крона (Geert D’Haens R., 1998 г.)]. Для оценки протяженности эндоскопического поражения использовалась Монреальская классификация [Silverberg M. S., 2005].

Диагноз ПСХ устанавливался согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) и Российского общества по изучению печени (РОПИП, 2015), Российскому консенсусу по диагностике и лечению первичного склерозирующего холангита (2018), а также совместным рекомендациям (2017) Европейского общества гастроэнтерологической эндоскопии (ESGE) и Европейского общества по изучению печени (EASL).

В исследование не включали: пациентов моложе 18 лет и старше 75 лет; больных, имеющих лекарственную, наркотическую, токсическую, в том числе алкогольную, зависимости; другие, кроме ПСХ, заболевания печени, за исключением вариантных синдромов ПСХ/АИГ, ПСХ/ПБЦ(Х); сопутствующую тяжелую соматическую патологию в стадии декомпенсации; злокачественный опухолевый процесс любой локализации (в том

числе в анамнезе), кроме холангиокарциномы и неоплазии, в том числе аденокарциномы толстой кишки, выявленных до начала их лечения и в ходе исследования; отказавшихся от подписания информированного согласия об участии в исследовании.

Комплексное обследование включало сбор жалоб, оценку анамнеза заболевания и жизни, объективный осмотр, лабораторные и инструментальные методики.

При лабораторном обследовании определялись показатели клинического, биохимического [активность ЩФ, γ -глутамилтрансферазы (ГГТ), аланиновой (АЛТ) и аспаргиновой (АСТ) трансаминаз, панкреатической амилазы, количественное содержание С-реактивного белка (СРБ), общего билирубина и его фракций, общего белка и его фракций, железа, холестерина, международное нормализованное отношение (МНО)] анализов крови, иммуноглобулины (Ig) M, G, G4 (иммуноферментный анализ); аутоантитела [антинуклеарные антитела (ANA), антитела к цитоплазме нейтрофилов (ANCA), антитела к гладкой мускулатуре (anti-SMA), антимитохондральные антитела (AMA), антитела к микросомам печени и почек 1 типа (anti-LKM-1) (непрямая реакция иммунофлюоресценции); антитела к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) IgA и ASCA IgG (иммуноферментный анализ)]. У пациентов с ПСХ методом ИФА определялись сывороточные онкомаркеры: углеводный антиген 19-9 (CA19-9) и раково-эмбриональный антиген (РЭА).

Инструментальные методики включали: магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (МРХПГ) (томограф GE Optima MR360 1.5T, General Electric, США) и илеоколоноскопию (ИКС) («Evis Exera II Olympus CV-180», Япония) с многозональной биопсией. Холангиографические изменения протоков классифицировались по Амстердамской классификации [Ponsioen C. Y., 2010].

В стационарных условиях 39 пациентам с ПСХ (в том числе 26 пациентам с ВЗК/ПСХ) была выполнена пункционная биопсия печени (игла Менгини 17G/1,4 мм Herafix Luer Lock). Гистологическая оценка материала (окрашенного гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону или трихромом по Массону) осуществлялась под увеличением $\times 400$ (микроскоп Zeiss Axio ScopeA1). Определялись стадии ПСХ (по системе J. Ludwig, 1989 г.), дополнительно стадии фиброза и некрвоспалительная активность определялись по классификации METAVIR (Bedossa P., 1996).

Морфологическая оценка биоптатов подвздошной, толстой кишки проводилась у 34 пациентов с ПСХ, из которых 25 имели ВЗК и у 33 пациентов с ВЗК (22 – с ЯК и 11 – с БК). Для диагностики ЯК и БК использовались критерии, изложенные в Европейском консенсусе по гистопатологии воспалительных заболеваний кишечника (2013) и в совместном руководстве ECCO и Европейского общества желудочно-кишечной и абдоминальной радиологии (ESGAR) по диагностике ВЗК (2018).

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) выполнялось в материале 17 биопсий печени (в том числе в 9 образцах со стадией цирроза печени) и 18 биопсий СО подвздошной и толстой кишки пациентов с ПСХ, из которых 11 образцов с активной формой ВЗК (6 — с гистологический индекс Нэнси (ГИН) III и 5 — с ГИН IV). Также ИГХ выполнено в биоптатах кишечной СО у 24 пациентов группы контроля с активным ВЗК, из них у 14 пациентов с ЯК (5 — ГИН III; 9 — с ГИН IV) и у 10 пациентов с БК (6 — с умеренной и 4 — тяжелой степенью по шкале R. Geert D'Haens с соавт., 1998 г.). При ИГХ выполнялась оценка экспрессии CD68 и TGF- β 1 в непаренхиматозных клетках печени и СО подвздошной и толстой кишки. Применялись моноклональные мышинные антитела к CD68 и TGF- β 1 (Novocastra Lab, Великобритания) и система EnVision (DAKO, Германия). Подсчет каждого маркера производился в 1 мм² в 5 полях зрения.

Статистическую обработку результатов выполняли при помощи пакета программ R и RStudio (RStudio Inc.). Рассчитывали средние показатели (M), стандартное отклонение (SD). Для анализа переменных применялись: χ^2 -критерий Пирсона, t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна — Уитни, для малых групп — поправка Йетса, биномиальный тест. Для выявления зависимости между двумя величинами применяли коэффициент корреляции Пирсона (r) и коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для множественных сравнений применялась поправка Бонферрони, для анализа переменных в малых выборках — точный тест Фишера. Выявление прогностических факторов проводилось с использованием метода логистической регрессии, была создана база данных, включавшая 173 количественных и качественных переменных. Для установленных предикторов проверялись коллинеарность и взаимодействие. Рассчитывались отношение шансов (ОШ) и его 95%-ный доверительный интервал (ДИ). Относительный вклад выявленных предикторов выражали величиной статистики Вальда χ^2 и стандартизованного коэффициента регрессии β . Критическим уровнем значимости при проверке статистической гипотезы был определен $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований

Данные анамнеза и клинические проявления. Поражение кишечника было выявлено у 75,8% (n=47), пациентов с ПСХ, из которых ЯК диагностирован в 46,8%, БК — 31,9%, ВЗКн — 21,3% случаев. В листе ожидания трансплантации печени находился 21% (n=13) пациентов с ПСХ, из которых 61,5% — ВЗК/ПСХ. Средняя длительность заболевания (M \pm m) от дебюта до постановки диагноза ПСХ составила 3,3 \pm 1 года; ВЗК при ПСХ — 4,1 \pm 0,6 года. Клинико-лабораторный дебют ПСХ при сочетанной патологии ВЗК/ПСХ происходил в более молодом возрасте, чем при изолированном течении заболевания печени (30,6 \pm 2,5 года против 37,4 \pm 5,4 года, соответственно, $p < 0,05$). Возраст (M \pm m) манифестации ВЗК составил 28,4 \pm 2,5 года; пациенты с ЯК/ПСХ (25 \pm 3,1 года) и БК/ПСХ (24,9 \pm 4,7 года) были моложе пациентов с ВЗКн/ПСХ (41,1 \pm 4,8 года, $p < 0,05$). Статистически значимых

гендерных различий при ПСХ не выявлено.

Уточнены возможные факторы риска развития ПСХ и ВЗК. Выявлено более частое табакокурение (в анамнезе, до постановки диагноза) у пациентов с изолированным течением ВЗК в сравнении с ВЗК/ПСХ (34,6% против 11,6% пациентов, $p < 0,05$). Для изолированного течения ВЗК было более характерно наличие наследственной предрасположенности к ЯК и БК (11,3% пациентов против 0% при ВЗК/ПСХ, $p < 0,05$).

Определена высокая частота сочетаний ПСХ с другими иммуноопосредованными заболеваниями (не ВЗК) (в 37,1% случаев). Преобладающие ассоциации: аутоиммунный гепатит и аутоиммунный тиреоидит, у 25,5% и 9,7% пациентов, соответственно. Аутоиммунная и иммунозависимая патология при ВЗК/ПСХ диагностировалась чаще, чем при изолированном течении ВЗК (42,6% и 7,3%, $p < 0,05$).

Наиболее частым оперативным вмешательством при ПСХ было дренирование/стентирование протоков — 16,1%. Операции на кишечнике выполнены у 8,1% пациентов с ПСХ.

Клиническая картина в дебюте ПСХ. Наиболее часто отмечались: общая слабость (30,6%, $n=19$), абдоминальные боль и дискомфорт в животе различных локализаций (56,5%, $n=35$); при физикальном обследовании — желтуха (30,6%, $n=19$) и гепатомегалия (32,3%, $n=20$). Латентный (бессимптомный), острый (симптомами цирроза или обструкции протоков) и постепенный дебют ПСХ имели 32,2%, 30,6% и 37,1% пациентов, соответственно. Выявлен ряд особенностей дебюта ПСХ у пациентов с различными нозологическими формами ВЗК. Острая манифестация симптомами обструкции протоков (20%) и осложнений цирроза (40%) была более характерна для пациентов с ВЗКн/ПСХ, а постепенная (20%) — с БК/ПСХ.

Диагноз ВЗК в дебюте ПСХ был установлен у 55,3% ($n=26$) пациентов, 73,1% из которых имели признаки клинической активности заболевания кишечника (согласно SCCAI): 34,6% — легкой, 15,4% — среднетяжелой, 23,1% — тяжелой.

Клиническая картина в дебюте ВЗК. Для ВЗК при ПСХ характерна бес- и/или малосимптомная манифестация. Латентный дебют ВЗК имели 29,8% пациентов с ВЗК/ПСХ и 3,6% с изолированным течением ВЗК ($p < 0,05$). В то же время у 8,5% пациентов с ВЗК/ПСХ отмечалась острая манифестация заболевания кишечника, что сопоставимо с изолированным течением ЯК (6,7%) и БК (8%). Легкую, среднюю и тяжелую клиническую атаку в дебюте заболевания кишечника имели 27,7%, 19,1% и 23,4% пациентов с ВЗК/ПСХ, соответственно. Наиболее частыми симптомами ВЗК у пациентов с ПСХ были: абдоминальные боли и дискомфорт в животе различных локализаций (59,6%), общая слабость (46,8%), диарея (70,2%), примеси крови в стуле (51,1%). Диагноз ПСХ на момент постановки ВЗК имели 44,7% пациентов. Кожный зуд беспокоил 19,1% пациентов с ВЗК/ПСХ, был более характерен для ВЗКн/ПСХ (60%, $p < 0,05$), чем для ЯК/ПСХ (9%) и БК/ПСХ (6,7%). При

физикальном обследовании у части пациентов с ВЗК/ПСХ определялись признаки заболевания печени: гепатомегалия — 23,4%, спленомегалия — 19,1%, желтуха — 12,8%. При сравнении клинической картины в дебюте ПСХ и ВЗК установлено, что при первичной манифестации ПСХ пациентов с ВЗК/ПСХ чаще, чем в дебюте ВЗК, беспокоили боли в правом подреберье (27,7% и 10,6%, $p<0,05$), а при физикальном обследовании выявлялась желтуха (26,7% и 12,8%, $p<0,05$). В дебюте ВЗК пациенты с сочетанными заболеваниями чаще страдали от диареи (27,7% и 70,2%, $p<0,05$).

Клиническая картина в период исследования: Для ВЗК, ассоциированных с ПСХ характерно бес- и малосимптомное течение заболевания кишечника. Клиническую ремиссию в период исследования имели 55,5% пациентов с ВЗК/ПСХ, легкая, средняя и тяжелая степень клинической активности заболевания определялась у 17%, 14,9% и 12,8% пациентов, соответственно. Пациенты с ВЗК/ПСХ реже ($p<0,05$) больных с изолированным течением ВЗК жаловались на диарею (48,9% и 69,1%) и примеси крови в стуле (27,7% и 73,3%). Частота и характер клинических проявлений ПСХ были сопоставимы между пациентами с изолированным и сочетанным с ВЗК течением заболеванием печени. Однако интенсивность кожного зуда при ВЗК/ПСХ была выше, чем при изолированном ПСХ ($4\pm 0,4$ и $2,5\pm 0,3$ баллов по 10-балльной визуально-аналоговой шкале, соответственно, $p<0,05$). Клинические проявления заболеваний мало изменялись у пациентов группы исследования с течением времени. Единственным различием было более частое выявление общей слабости у пациентов с ВЗК/ПСХ (61,7%) и ЯК/ПСХ (63,6%) при включении в исследование в сравнении с дебютом ВЗК (46,8% и 40,9% случаев, соответственно, $p<0,05$).

Результаты лабораторных исследований

В дебюте ПСХ (анамнестические данные). В дебюте заболевания печени повышение уровня СОЭ выявлено у большинства (81,6%) пациентов с ПСХ. При ВЗК/ПСХ, в сравнении с изолированным ПСХ, чаще отмечались лейкоцитоз (у 33,3% и 0% пациентов, соответственно, $p<0,05$) и более высокое содержание тромбоцитов в гемограмме ($324\pm 156,1 \times 10^{12}/л$ и $244\pm 114,7 \times 10^{12}/л$, $p<0,05$), что, вероятно, объяснялось активностью ВЗК, а не заболевания печени. Для манифестации ПСХ было характерно повышение активности лабораторных маркеров холестаза: ЩФ — в 87,2% случаев, ГГТ — в 91,5% случаев. Активность этих показателей была выше ($p<0,05$) у пациентов с сочетанным течением ВЗК/ПСХ (ЩФ — $636,5\pm 462,6$ ЕД/л и ГГТ — $522,7\pm 491,6$ ЕД/л), чем при изолированном ПСХ (ЩФ — $272,8\pm 303,4$ ЕД/л и ГГТ — $330,7\pm 540,2$ ЕД/л). При этом у пациентов с ЯК/ПСХ активность ЩФ ($504,8\pm 465,2$ ЕД/л) была ниже, чем у пациентов с другими формами ВЗК (БК/ПСХ — $702,1\pm 393,4$ ЕД/л и ВЗКн/ПСХ — $940\pm 530,6$ ЕД/л, $p<0,05$). У большинства пациентов при манифестации ПСХ отмечалось повышение активности трансаминаз: АЛТ — 72,3% ($n=34$), АСТ — 74,5% ($n=35$). Уровень сывороточного общего билирубина был повышен у

40,4% (n=19) пациентов при манифестации ПСХ, в том числе 36,4% (n=4) — ПСХ без ВЗК и 41,7% (n=15) — ВЗК/ПСХ. При БК/ПСХ ($28,8 \pm 32,1$ мкмоль/л) отмечался меньший уровень общего билирубина в сравнении с пациентами с ЯК/ПСХ ($78,4 \pm 100,8$ мкмоль/л) и ВЗКн/ПСХ ($126,8 \pm 99,2$ мкмоль/л).

В дебюте ВЗК (анамнестические данные). Для ВЗК при ПСХ характерны: анемия, тромбоцитоз, лейкоцитоз (48,3-51,6% случаев), увеличение СОЭ (87,1%). Эозинофилия выявлялась при ВЗК/ПСХ, но не при изолированных ВЗК (соответственно 29% и 0% случаев, $p < 0,05$). Различия в содержании эозинофилов в гемограмме зафиксированы также между ЯК/ПСХ и ЯК (64,3 % и 0% случаев, $p < 0,05$). Активность ЩФ была повышена при ВЗК/ПСХ у 97,7% пациентов: ЯК/ПСХ — у 84,7%; БК/ПСХ и ВЗКн/ПСХ — у 100% пациентов. Повышение активности АЛТ было выявлено у 54,5–88,9% пациентов с различными формами ВЗК/ПСХ; АСТ — у 44,9–77,7% пациентов.

В период исследования. При оценке гемограммы эозинофилия была более характерна для ВЗК/ПСХ, чем для изолированных ВЗК (37,9% и 18,5%, $p < 0,05$), уровень тромбоцитов при ВЗК/ПСХ ($283,3 \pm 139,3 \times 10^{12}/л$) в период исследования был ниже, чем в дебюте ВЗК ($403,4 \pm 160,2 \times 10^{12}/л$, $p < 0,05$). В период исследования пациенты с ВЗК/ПСХ чаще, чем с изолированным ПСХ имели повышение лабораторных маркеров холестаза (ЩФ — 80,9% (n=38) и 40% (n=6), соответственно, $p < 0,05$) и более высокие их значения (ЩФ — $420,3 \pm 42,6$ МЕ/л и $144,1 \pm 22,7$ МЕ/л, ГГТ — $332,4 \pm 53,7$ МЕ/л и $108,8 \pm 29$ МЕ/л, соответственно, $p < 0,05$). При прогрессировании ПСХ выявлялось повышение активности АЛТ — у 72,3% (n=34) и АСТ — у 59,6% (n=28) пациентов. В ходе регрессионного анализа 173 признаков установлено, что повышение активности ЩФ более чем в 2,95 раза от ВПН у пациентов с исходным ПСХ может считаться предиктором развития ВЗК ($p < 0,05$; ОШ=1,72; 95% ДИ=1,12±3,39, рисунок 1).

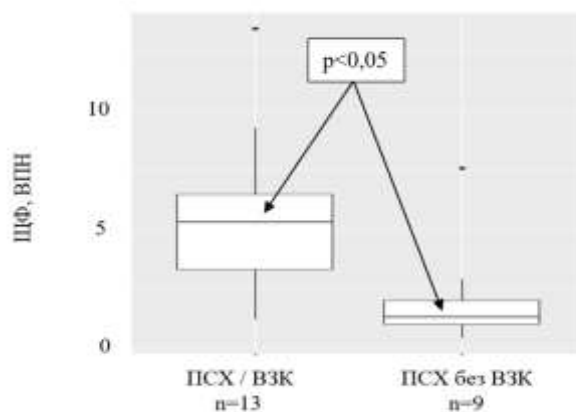


Рисунок 1 — Различия в активности ЩФ у пациентов с исходным дебютом ПСХ при сочетании с ВЗК и изолированным течением заболевания печени.

Не выявлено достоверных различий между группами в уровне сывороточных IgM и IgG. Повышение IgG наблюдали у 58,6% (n=17) пациентов с ПСХ, в том числе 100% с ПСХ/АИГ и 55,2% — с ВЗК/ПСХ. Повышение IgM наблюдалось у 35,7% пациентов с ПСХ, все с ВЗК/ПСХ.

Аутоантитела. рАНСА выявлялись у большинства пациентов с ПСХ и ЯК (38,4–71,4%), в том числе у 63,6% (n=7) пациентов с БК/ПСХ. Наличие рАНСА положительно коррелировало с поражением подвздошной кишки у пациентов с ЯК/ПСХ ($p=0,03$, $\chi^2=7,03$). При ПСХ/АИГ чаще, чем при ПСХ определяли anti-SMA (33,3% и 5,9%, $p<0,05$). При ВЗК/ПСХ наличие anti-SMA было взаимосвязано с ранним дебютом патологии кишечника: при ВЗК в $14,8\pm 1,2$ лет и при ЯК в $10,7\pm 1,4$ лет (против $31,1\pm 1,8$ и $25,1\pm 1,3$ лет, соответственно, при отсутствии anti-SMA, $p<0,05$).

Онкомаркеры. РЭА и СА19-9 были повышены у 14,3% (n=4) пациентов с ПСХ. Установлена положительная корреляция содержания СА19-9 с уровнем лейкоцитов в периферической крови пациентов с ПСХ ($p=0,008$, $r=0,59$).

Результаты илеоколоноскопии

При постановке диагноза ПСХ (анамнестические данные). Проанализировано 34 протокола ИКС, выполненной при постановке диагноза ПСХ. Эндоскопические изменения СО кишечника выявлялись в 70,6% случаев. У всех пациентов с ВЗК наблюдался эндоскопически активный воспалительный процесс (эндоскопический индекс активности язвенного колита, UCEIS): 25% — легкий, 33,3% — среднетяжелый и 41,7% — тяжелый. Активный илеит имели 58,4% (n=14) пациентов с ВЗК/ПСХ. У 20,8% пациентов с ВЗК/ПСХ (16,7% — с ЯК/ПСХ; 11,1% — с БК/ПСХ и 66,7% — с ВЗКн/ПСХ) наблюдалась более высокая активность воспаления в правых отделах толстой кишки в сравнении с левыми. Эндоскопически интактную СО прямой кишки на фоне активного илеоколита наблюдали у 16,7% пациентов с ВЗК/ПСХ, из которых БК/ПСХ — 33,3% (n=3), ВЗКн/ПСХ — 33,3% (n=1) пациентов. Для ВЗК при ПСХ был более характерен распространенный колит — 83,3% (n=20) случаев ($p<0,05$); левосторонний колит диагностировался в 16,6% (n=4) случаев. У всех (n=9) пациентов с БК установлена нестриктурирующая, непенетрирующая (воспалительная) форма заболевания кишечника.

При постановке диагноза ВЗК (анамнестические данные). Проанализировано 40 протоколов ИКС пациентов с ПСХ и 50 — пациентов с ВЗК. Эндоскопическая активность ВЗК, сочетающихся с ПСХ (UCEIS) была: в 20% случаев — легкая, в 42,5% — средняя, в 37,5% — тяжелая. Эндоскопические признаки поражения подвздошной кишки встречались при ВЗК/ПСХ — у 55% (n=22) пациентов; чаще при ЯК/ПСХ — у 50% (n=8), чем при изолированном ЯК — у 15,4% (n=4) пациентов, ($p<0,05$). Преобладание активности

воспаления в правых отделах толстой кишки наблюдалось у 15% (n=6) пациентов с ВЗК/ПСХ, из которых 28,6% — с БК/ПСХ и 20% — с ВЗКн/ПСХ. Эндоскопически интактная СО прямой кишки встречалась у 22,5% (n=9) пациентов с ВЗК/ПСХ: 35,7% (n=5) — с БК/ПСХ и 30% (n=3) — с ВЗКн/ПСХ, а также у 6,2% (n=1) — с ЯК/ПСХ. Для ВЗК/ПСХ характерен распространенный колит, он выявлялся в 81,3% случаев при ЯК/ПСХ и 60% случаев при ВЗКн/ПСХ. При БК/ПСХ чаще поражалась толстая кишка [илеocolит — у 57,1% (n=13) и колит — у 28,6% (n=4) пациентов], терминальный илеит имели лишь 14,3% (n=2) пациентов. Все пациенты с БК/ПСХ имели нестриктурирующую, непенетрирующую (воспалительную) форму заболевания кишечника.

В период проведения исследования. ИКС выполнялась 54 пациентам с ПСХ и 48 пациентам из групп контроля. У 11,8% (n=2) бессимптомных пациентов с ПСХ впервые были выявлены эндоскопические признаки БК (изолированный илеит). Эндоскопически интактную СО подвздошной, толстой кишки имели — 33,3% (n=18) пациентов с ПСХ: ремиссия ВЗК отмечена у 7,7% (n=3) пациентов с ВЗК/ПСХ, не получено данных за ВЗК — у 27,8% (n=15) пациентов. Эндоскопическая активность ВЗК, сочетающихся с ПСХ (UCEIS): 12,8% (n=5) случаев — легкая, 38,5% (n=15) — средняя, 38,5% (n=15) — тяжелая. Эндоскопические признаки активного илеита имели 40,7% (n=22) пациентов с ПСХ, он был более характерен для ЯК/ПСХ, чем для изолированного ЯК (52,6% против 6,9% случаев, $p<0,05$). Правостороннее преобладание эндоскопического воспаления выявлено у 15,4% (n=6) пациентов с ВЗК/ПСХ: 28,6% (n=4) — с БК/ПСХ и 33,3% (n=2) — с ВЗКн/ПСХ. Эндоскопически интактная ректальная СО при активном илеocolите определялась у 35,7% пациентов с БК/ПСХ и 16,7% пациентов с ВЗКн/ПСХ и не встречалась при ЯК/ПСХ. Для ВЗК/ПСХ был характерен распространенный колит (64,1% пациентов), при ЯК/ПСХ он диагностировался в 68,4% (n=13) случаев; при ВЗКн/ПСХ — 50% (n=3) случаев. При БК/ПСХ в большинстве случаев имелось поражение толстой кишки: колит — у 42,9% (n=6) пациентов, илеocolит — у 28,6% (n=4) и лишь в 14,3% (n=2) случаев — терминальный илеит. Все (n=14) пациенты с БК/ПСХ имели нестриктурирующую, непенетрирующую (воспалительную) форму заболевания кишечника, чаще чем при изолированной БК [в 42,1% случаев (n=8), $p<0,05$].

Результаты магнитнорезонансной холангиографии

При постановке диагноза ПСХ (анамнестические данные). Ретроспективный анализ протоколов МРХПГ 45 пациентов (в том числе 30 пациентов с ВЗК), выполненных при постановке диагноза ПСХ выявил поражение протоков у 71,1% (n=32) пациентов, в том числе внутрипеченочных — 40% случаев, внепеченочных — 51,1% случаев. Для БК/ПСХ (9,1%, n=1), в отличие от ЯК/ПСХ (61,5%, n=8) и ВЗКн/ПСХ (66,7%, n=4), менее характерно повреждение внутрипеченочных протоков ($p<0,05$).

В период исследования. МРХПГ выполнена 30 пациентам с ПСХ, из которых ВЗК имел 70% (n=21) человек. При прогрессировании заболевания признаки патологических изменений желчных протоков выявлялись у 83,3% (n=25) пациентов с ПСХ, из которых поражение внутрипеченочных протоков имели 56,6% (n=17) пациентов, внепеченочных — у 76,7% (n=23) пациентов.

При ретроспективном анализе установлено, что поражение крупных протоков по данным холангиографии у 8,1% (n=5) пациентов с ПСХ выявлялось только через $6,4 \pm 0,8$ лет от постановки диагноза ПСХ.

Характеристики особых форм ПСХ, сочетающихся с ВЗК

ПСХ мелких протоков и ВЗК. ПСХ мелких протоков диагностирован у 37,1% (n=23) пациентов группы ПСХ, при этом сочетался с ВЗК у 65,2% (n=15) пациентов, из которых: ЯК — 33,3%, БК — 40% и ВЗКн — 26,7% пациентов. При анализе протоколов ИКС установлено, что у пациентов с ПСХ мелких протоков/ВЗК чаще выявлялась интактная ректальная СО на фоне активного илеоколита, чем у пациентов с классическим ВЗК/ПСХ (46,7% (n=7) и 8% (n=2) пациентов, соответственно, $p < 0,05$).

ПСХ с признаками АИГ (перекрестный синдром) и ВЗК. ПСХ/АИГ имели 16 (25,8%) пациентов группы исследования. ВЗК наблюдались у 81,3% (n=13) этих пациентов: ЯК — у 37,5%, БК — у 37,5% и ВЗКн — у 6,3% пациентов. ПСХ/АИГ чаще диагностировался у мужчин, чем у женщин (75% и 25% пациентов, соответственно, $p < 0,05$). ПСХ при вариантном синдроме с АИГ дебютировал в более молодом возрасте ($22,5 \pm 4$ года) в сравнении с классическим ПСХ ($36,6 \pm 2,6$ года, $p < 0,05$). Первые клинические проявления заболевания кишечника при ПСХ/АИГ/ВЗК возникали раньше, чем при ПСХ/ВЗК ($25,1 \pm 4,5$ года и $35,8 \pm 2,6$ года, $p < 0,05$). Илеит при ПСХ/АИГ/ВЗК выявлялся чаще, чем при ПСХ/ВЗК как при постановке диагноза ВЗК [у 88,9% (n=8) и 45,2% (n=14) пациентов, $p < 0,05$], так и в период исследования [у 81,8% (n=9) и 35,7% (n=10) пациентов, $p < 0,05$].

Результаты гистологического исследования

Исследование СО подвздошной и толстой кишки. Морфологическое исследование биоптатов толстой кишки выполнялось у 34 пациентов с ПСХ, из которых 25 имели верифицированный диагноз ВЗК; подвздошной кишки — у 24 пациентов с ПСХ, 15 — ВЗК/ПСХ.

В составе воспалительного инфильтрата СО толстой кишки преобладали плазматические клетки и лимфоциты, что наблюдалось как при ПСХ, так и при ВЗК/ПСХ (88-100% случаев). Инфильтрация нейтрофильными гранулоцитами встречалась в 80% (n=20) биоптатов СО кишечника при ВЗК/ПСХ. Эозинофильная инфильтрация СО кишечника наблюдалась у 64,7% (n=22) пациентов с ПСХ и была более характерна для

ЯК/ПСХ, чем ЯК (71,4% против 31,8% случаев, $p < 0,05$). Фиброз стромы СО толстой кишки присутствовал в 52,9% биоптатов пациентов с ПСХ. При ЯК/ПСХ и ВЗКн/ПСХ фиброз выявлялся чаще, чем при ЯК (35,7%, 60% и 4,5% случаев, соответственно, $p < 0,05$). Морфологические признаки воспаления в подвздошной кишке выявлялись у 75% пациентов с ПСХ и в толстой кишке у 97,1% пациентов (таблица 1).

Таблица 1 — Морфологическая активность ВЗК

Стадия	Группа, подгруппа								
	ПСХ			ВЗК/ПСХ			ВЗК		
	ПСХ без ВЗК, n (%)	ВЗК/ПСХ, n (%)	ПСХ, n (%)	ЯК/ПСХ, n (%)	БК/ПСХ, n (%)		ВЗКн/ПСХ, n (%)	ЯК, n (%)	БК, n (%)
	N=9	N=25	N=34	N=14	N=6		N=5	N=22	N=11
					А	Б			
— 0	1(11,1)*	0	1 (2,9)	0	0	1 (16,7)	-	0	0
— I	8 (88,9)	2 (8)	10 (29,4)	0	1(16,7)	-	1 (20)	0	-
— II	0	3 (12)	3 (8,8)	2 (14,2)	0	0	1 (20)	2 (9,1)	1 (9,1)
— III	0	9 (36)	9 (26,6)	6 (42,9)	1(16,7)	1(16,7)	2 (40)	5 (22,7)	6 (54,5)
— IV	0	11(44)	11(32,4)	6 (42,9)	4(66,6)	4 (66,6)	1 (20)	15(68,2)	4 (36,4)

Примечания
 1 * — статистически значимые различия ($p < 0,05$)
 2 А — гистологический индекс Нэнси (2015), Б — шкала R. Geert D'Haens (1998 г.)

Результаты гистологического исследования печени. При морфологической оценке по J. Ludwig (1989) установлено, что для пациентов с изолированным течением ПСХ более характерна I стадия заболевания печени по сравнению с пациентами с ВЗК/ПСХ (61,5% (n=8) и 23,1% (n=6), соответственно, $p < 0,05$). II - IV стадии заболевания при ПСХ и ПСХ/ВЗК диагностировались в 7,7-30,8% случаев с сопоставимой частотой между группами.

Оценка отдельных морфологических признаков. Типичный признак ПСХ — перидуктулярный фиброз обнаруживался только в 33,3% (n=13) случаев. Выявлен новый морфологический признак ПСХ — поражение [воспаление 15,4% (n=6) и фиброз 64,1% (n=25)] стенки центральной вены ($p < 0,05$; ОШ=3,8; 95% ДИ=1,3±12,8, рисунок 2).

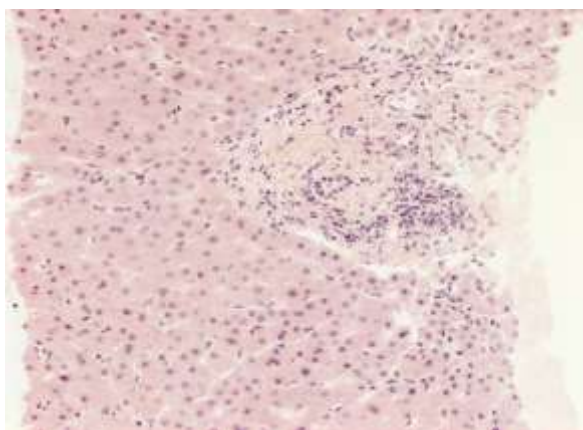


Рисунок 2 — Фиброз центральной вены у пациента с ПСХ.

Окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 200$

Результаты иммуногистохимического исследования

ИГХ СО подвздошной и толстой кишки. Абсолютное содержание CD68⁺-макрофагов и экспрессия TGF-β⁺ в СО подвздошной и толстой кишки пациентов с ПСХ без ВЗК было ниже, чем при ВЗК, как изолированных, так и ассоциированных с ПСХ (таблица 2, 3).

Таблица 2 — Абсолютное содержание (абс.) CD68⁺-макрофагов в СО кишечника

Отдел кишечника	Группа, подгруппа					
	ПСХ			ВЗК		
	ПСХ без ВЗК, M±SD	ВЗК/ПСХ, M±SD	ПСХ, M±SD	ЯК, M±SD	БК, M±SD	ВЗК (всего), M±SD
	N=7	N=11	N=18	N=14	N=10	N=24
Подвздошная кишка	648,3± 367,7	1372± 510,7 *	1165,2± 571,8	1815,2± 297,1*	1732,8± 446,3*	1781,5± 357,8*
Толстая кишка	863,7± 557,5	1531,4± 493,3 *	1219,8± 611,4	1908,5± 328,9*	1954,1± 168,4*	1930± 259,3*

Примечание — * — статистически значимые различия (p<0,05) при сравнении с ПСХ без ВЗК

Таблица 3 — Экспрессия TGF-β1 в СО кишечника

Показатель	Группа, подгруппа					
	ПСХ			ВЗК		
	ПСХ без ВЗК, M±SD	ВЗК/ПСХ, M±SD	ПСХ, M±SD	ЯК, M±SD	БК, M±SD	ВЗК (всего), M±SD
	N=7	N=11	N=18	N=14	N=10	N=24
Подвздошная кишка						
абс. в 1 мм ²	552,8± 689,7	1770,8± 1009,5 *	1396± 1068	2153,5± 1279 *	2558,6± 1115,2 *	2307,9± 1207,2*
Доля от CD68 ⁺ -клеток (%)	68,7± 75,7	108,4± 56,1	97,1± 62	120,4± 68,5	134,7± 88,6	126,3± 75,7
Толстая кишка						
абс. в 1 мм ²	1024,3± 1187,8	2806,9± 1556,7 *	1975± 1632,1	2445,2 ±890,2 *	2705,6± 780,2 *	2569± 827,4 *
Доля от CD68 ⁺ -клеток (%)	114,9± 114,1	181,5± 101,1	150,4± 108,9	127,8± 44,3	144± 46,9	135 ± 44,9

Примечание — * — статистически значимые различия (p<0,05) при сравнении с ПСХ без ВЗК

Результаты ИГХ печени. Плотность CD68⁺клеток и экспрессия TGF-β1 в строме портальных трактов, парабазальной и центральной зонах статистически не различались между группами. При ПСХ в стадии цирроза печени отмечалось повышение экспрессии TGF-β1 (543,2±200,2 абс. в мм² при F4 против 200,8±172,1 абс. в мм² при F1-3, p<0,05).

Осложнения ПСХ, сочетающегося с ВЗК. Наиболее частыми осложнениями ПСХ были стриктуры протоков (35,5% пациентов), из них доминирующие — у 16,1% пациентов; механическая желтуха — у 16,1% пациентов, вторичный билиарный цирроз печени — у 30,6% пациентов. Злокачественные новообразования во время исследования были выявлены у

12,9% (n=8) пациентов с ПСХ, все ВЗК/ПСХ, ХЦК — у 5 (8,1%) пациентов. Средний возраст пациентов на момент диагностики ХЦК — $44,6 \pm 3,4$ года, средний срок от постановки диагноза ПСХ — $2,8 \pm 1,3$ года, от постановки диагноза ВЗК — $7,3 \pm 1,8$ года. У 2 (3,2%) пациентов с ПСХ ХЦК выявлена при клиническом дебюте заболевания печени. Факт постановки диагноза ПСХ увеличивает кумулятивный риск развития ХЦК на 3,2%, через 26 лет — до 8,1% (рисунок 3).

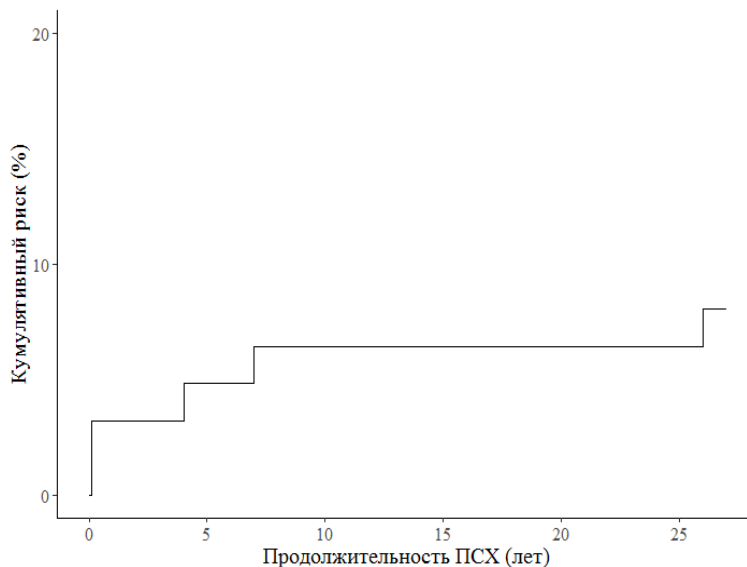


Рисунок 3 — Кумулятивный риск развития ХЦК у пациентов с ПСХ

Колоректальная аденокарцинома была диагностирована у 2,1% (n=1) пациентов ВЗК/ПСХ, интраэпителиальная неоплазия СО толстой кишки – у 4,3% (n=2) пациентов. Средний возраст этих пациентов составлял $53,3 \pm 2,7$ года, срок от дебюта ПСХ – $3,2 \pm 1,3$ года, а от дебюта ВЗК – $10,2 \pm 2,5$ года.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итогом работы стало выделение клинико-лабораторных, эндоскопических и морфологических особенностей течения сочетанной патологии ПСХ/ВЗК в сравнении с изолированными формами, что способствует улучшению диагностики и дифференциальной диагностики заболеваний, оптимизации ведения пациентов, а также усовершенствованию системы профилактики заболеваний. Получены новых данных о патогенезе ПСХ и ВЗК.

ВЫВОДЫ:

1. Частота выявления ВЗК при ПСХ составляет 75,8%, гендерных различий не обнаружено. Для ПСХ при ВЗК характерен более ранний дебют ($30,6 \pm 2,5$ года против $37,4 \pm 5,4$ года при изолированном течение ПСХ, $p < 0,05$). Предиктор развития ВЗК у пациентов с ПСХ — повышение активности щелочной фосфатазы в дебюте заболевания печени более чем в 2,95 раза от ВПН ($p < 0,05$; ОШ=1,72; 95% ДИ=1,12±3,39).

2. При ПСХ наблюдается высокая частота развития опухолевых и предопухолевых заболеваний печени и кишечника: холангиокарциномы (8,1% пациентов), колоректальной

аденокарциномы (1,6% пациентов), интраэпителиальной неоплазии (3,2% пациентов). Кумулятивный риск развития холангиокарциномы у пациентов с ПСХ увеличивается от 3,2% при постановке диагноза холангита до 8,1% через 26 лет.

3. Для ВЗК, ассоциированных с ПСХ, характерно бессимптомное или малосимптомное течение (наблюдалось в 29,8% случаев против 3,6% случаев при изолированных ВЗК, $p < 0,05$). Эндоскопической особенностью ЯК, сочетающегося с ПСХ, является ретроградный илеит (52,6% против 6,9% пациентов с ЯК, $p < 0,05$). Для БК/ПСХ характерны нестриктурирующая, непенетрирующая (воспалительная) форма заболевания (100% пациентов против 42,1% при типичной БК, $p < 0,05$).

4. У пациентов с изолированным течением ПСХ при гистологическом исследовании чаще наблюдаются начальные стадии заболевания печени в сравнении с ПСХ/ВЗК (стадия I по J. Ludwig (1989) (61,5% пациентов против 23,1% пациентов, соответственно $p < 0,05$). Лимфоцитарная и плазмоцитарная инфильтрация и фиброз стенок центральной вены являются морфологическими признаками ПСХ. При ПСХ в стадии цирроза печени отмечается повышение экспрессии TGF- β 1 (543,2 \pm 200,2 абс. в мм² при F4 против 200,8 \pm 172,1 абс. в мм² при F1-3, $p < 0,05$), что предполагает участие данного цитокина в прогрессировании фиброза.

5. При ПСХ морфологические признаки воспаления выявляются в СО подвздошной кишки в 75%, толстой кишки — в 97,1% случаев. У 88,9% пациентов с ПСХ при отсутствии анамнестических, клинических и эндоскопических признаков поражения толстой кишки определяются морфологические признаки хронического воспаления (ГИН I). Гистологическими особенностями поражения СО кишечника при ЯК/ПСХ является частое выявление эозинофилии и фиброза (71,4% и 35,7% пациентов против 31,8% и 4,5% пациентов с типичным ЯК, соответственно, $p < 0,05$). Дополнительным признаком морфологической активности ВЗК, ассоциированных с ПСХ является повышение плотности инфильтрации CD68⁺-макрофагами и экспрессии TGF- β 1 в строме СО кишечника.

6. Частота выявления ВЗК при ПСХ мелких протоков и ПСХ/АИГ составляет 65,2% и 81,5% соответственно. Фенотипической особенностью ВЗК при ПСХ мелких протоков является частое отсутствие эндоскопических признаков поражения прямой кишки (46,7% против 8% при ПСХ крупных протоков, $p < 0,05$). Для ПСХ/АИГ в сравнении с типичным ПСХ характерны более ранний дебют как ПСХ (22,5 \pm 4 года против 36,6 \pm 2,6 года, $p < 0,05$), так и ВЗК (25,1 \pm 4,5 года против 35,8 \pm 2,6 года, $p < 0,05$), частое развитие илеита (81,8% пациентов против 35,7% при типичном ПСХ, $p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Клинические и лабораторные данные не могут служить надежными маркерами активности ПСХ и ВЗК при их сочетании. Всем пациентам в дебюте ПСХ и в процессе наблюдения за ними обязательно выполнение колоноскопии, а ведение пациентов с ВЗК должно включать регулярное определение лабораторных маркеров холестаза.

2. Повышение активности щелочной фосфатазы свыше 2,95 ВПН позволяет предполагать развитие ВЗК у пациентов с ПСХ и требует более тщательного наблюдения за ними для своевременной диагностики заболевания кишечника.

3. При проведении и интерпретации результатов колоноскопии следует учитывать макроморфологические особенности поражения кишечника при ВЗК/ПСХ, такие как распространенный колит, ретроградный илеит, возможность проксимального градиента воспаления, отсутствия поражения прямой кишки на фоне активного илеоколита.

4. Проведение гистологического исследования СО подвздошной и толстой кишки целесообразно при первичном выполнении колоноскопии у пациентов с ПСХ, даже при отсутствии эндоскопических признаков ВЗК, а также при подозрении на неоплазии.

5. Пациентам с установленным диагнозом ПСХ и ПСХ мелких протоков показано регулярное выполнение магнитно-резонансной холангиопанкреатографии для исключения развития поражения крупных протоков, холангиокарциномы.

6. Высокий риск развития кишечной неоплазии у пациентов с ВЗК/ПСХ определяет потребность в регулярном эндоскопическом исследовании кишечника с обязательным морфологическим анализом всех подозрительных на неоплазию изменений СО кишечника.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Необходим дальнейший поиск предикторов развития сочетанных форм изучавшихся заболеваний и их осложнений. Полученные данные о неактивном кишечном воспалении у пациентов с ПСХ без ВЗК требуют дальнейшего изучения для уточнения его роли в течении заболевания. Данные о роли макрофагов (CD68) и TGF- β 1 при продвинутых стадиях фиброза при ПСХ определяют необходимость изучения их как потенциальной мишени терапевтического воздействия.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Семенов, Н. В. Воспалительные заболевания кишечника и первичный склерозирующий холангит: ассоциированные заболевания или отдельная нозологическая форма? / Н. В. Семенов, К. Л. Райхельсон, О. Б. Щукина, Е. В. Болтова, С. П. Троцюк // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2014. — № 2. — С. 30–36.

2. Болтова, Е. В. Микрофлора как триггерный фактор в развитии ассоциированных заболеваний: воспалительные заболевания кишечника/первичный склерозирующий холангит. / Е. В. Болтова, Л. К. Пальгова, Н. В. Семенов, К. Л. Райхельсон, А. Ю. Барановский // Практическая медицина. — 2014. — № 9 (85). — с. 171–176.
3. Пазенко, Е. В. Клинико-морфологические особенности поражения кишечника у пациентов с первичным склерозирующим холангитом. / Е. В. Пазенко, В. Е. Карев, К. Л. Райхельсон, О. Б. Щукина, А. В. Ботина, А. Г. Харитонов, Н. В. Семенов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2016. — № 7 (131). — с. 18–24.
4. Пазенко, Е. В. Особенности течения первичного склерозирующего холангита, сочетающегося с воспалительными заболеваниями кишечника. / Е. В. Пазенко, К. Л. Райхельсон, Э. А. Кондрашина, Т. В. Габруская, О. А. Герасимова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2017. — № 10 (146). — с. 33–39.
5. Райхельсон, К. Л. Современные представления о первичном склерозирующем холангите. / К. Л. Райхельсон, Н. В. Семенов, Е. В. Пазенко // Клиническая больница. — 2014. — №4 (10). — с. 26–31.
6. Райхельсон, К. Л. Первичный склерозирующий холангит. Учебное пособие. / К. Л. Райхельсон, Е. В. Пазенко, А. Ю. Барановский. — СПб.: Издательство ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, 2015. — 40 с.
7. Пазенко, Е. В. Морфологические характеристики поражения слизистой оболочки кишечника при первичном склерозирующем холангите. / Е. В. Пазенко, В. Е. Карев, К. Л. Райхельсон, О. Б. Щукина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — №5, Прил. № 46 «Материалы Двадцать первой объединенной российской гастроэнтерологической недели». — Москва. — 2015. — с. 46.
8. Пазенко, Е. В. Риски малигнизации при моноварианте первичного склерозирующего холангита и его ассоциации с воспалительными заболеваниями кишечника. / Е. В. Пазенко, К. Л. Райхельсон, О. Б. Щукина // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — № 1–2 «Материалы 18-го Международного медицинского Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2016». — Санкт-Петербург. — 2016. — с. М25– М25а.
9. Пазенко, Е. В. Клинико-морфологические особенности течения первичного склерозирующего холангита мелких протоков. / Е. В. Пазенко, К. Л. Райхельсон, Э. А. Кондрашина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.

— 2017. — Т.27, №5, Прил. № 50 «Материалы Двадцать третье Объединенной Российской Гастроэнтерологической Недели». — Москва. — 2017. — с. 62.

10. Райхельсон, К.Л. Первичный склерозирующий холангит: обзор рекомендаций по диагностике и лечению заболевания. / К. Л. Райхельсон, Е. В. Пазенко, Н. В. Марченко // *Consilium Medicum*. — 2017. — Т. 19., № 8. — С. 121–130.

11. Райхельсон, К. Л. Первичный склерозирующий холангит: учебное пособие. 2-е изд., перераб. и доп. / К. Л. Райхельсон, Е. В. Пазенко, М. К. Прашнова, А. Ю. Барановский. — Москва: Издательство «Принт-Студио», 2018. — 36 с.

12. Пазенко, Е. В. Факторы риска развития сочетанной патологии: воспалительные заболевания кишечника и первичный склерозирующий холангит. / Е. В. Пазенко, К. Л. Райхельсон, Э. А. Кондрашина // *Научно-практическая ревматология*. №56, Прил. 3. Материалы III Всероссийского конгресса «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания». — Москва. — 2018. — с. 28–29.

13. Пазенко, Е. В. Риск развития онкологических процессов при изолированном и сочетанном течении первичного склерозирующего холангита и воспалительных заболеваний кишечника. / Е. В. Пазенко, К. Л. Райхельсон, В. Е. Карев, Э. А. Кондрашина, Л. К. Пальгова // *Клиническая больница*. — 2018. — №4 (26). — с.14–18.

14. Пазенко, Е. В. Роль макрофагов и трансформирующего фактора в патогенезе первичного склерозирующего холангита и его ассоциации с воспалительными заболеваниями кишечника. /Е. В. Пазенко // Материалы Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием Боткинские чтения. — Санкт-Петербург. — 2019. — с. 190.

15. Пазенко, Е. В. Предикторы формирования сочетанной патологии: первичный склерозирующий холангит и воспалительные заболевания кишечника. /Е. В. Пазенко, К. Л. Райхельсон, Э. А. Кондрашина // Материалы Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием Боткинские чтения. — Санкт-Петербург. — 2019 г. — с. 190–191.

16. Пазенко, Е. В. Особенности течения болезни Крона, ассоциированной с первичным склерозирующим холангитом. / Е. В. Пазенко, К. Л. Райхельсон, Э. А. Кондрашина, Н. В. Марченко, Л. К. Пальгова // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. — 2019. — № 2. — с. 36

17. Pazenko, E. Expression of the transforming factor $\beta 1$ and $CD68^+$ in the intestinal mucosa and liver in primary sclerosing cholangitis and its association with inflammatory bowel diseases. / E. Pazenko, K. Raikhelson, N. Marchenko, V. Karev, E. Kondrashina // *Turkish journal of Gastroenterology. Proceedings of the World Congress of Gastroenterology*. — Istanbul. — 2019. — Vol. 30 (3). — S. 225.

18. Pazenko, E.V. Clinical case of primary sclerosing cholangitis on the Crohn's disease of the upper gastrointestinal parts background. / E.V. Pazenko, K.L. Raikhelson, E.A. Kondrashina, L. K. Palgova, E. V. Karev, N.V. Marchenko // International Journal of Psychosocial Rehabilitation. — Vol. 24, Issue 8. — 2020. — P. 11428–11442.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИГ/ПСХ—первичный склерозирующий холангит с признаками аутоиммунного гепатита

АЛТ— аланинаминотрансфераза

анти-SMA—антитела к гладким мышцам

АСТ—аспартатаминотрансфераза

ВЗК/ПСХ — воспалительные заболевания кишечника, сочетающиеся с первичным склерозирующим холангитом

ВЗКн/ПСХ — воспалительные заболевания кишечника неклассифицированные, сочетающиеся с первичным склерозирующим холангитом

ВПН—верхний предел (лабораторной) нормы

ГГТ— γ -глутамилтрансфераза

ГИН — гистологический индекс Нэнси (Nancy histological index)

ИГХ — иммуногистохимическое исследование

ИКС — илеоколоноскопия

МРХПГ—магнитно-резонансная холангиопанкреатография

ПСХ—первичный склерозирующий холангит

РГА—Российская гастроэнтерологическая ассоциация

РОПИП—Российское общество по изучению печени

РЭА—раковый эмбриональный антиген

СО — слизистая оболочка

ХЦК—холангиокарцинома

ЩФ—щелочная фосфатаза

ЯК/ПСХ—язвенный колит, сочетающийся с первичным склерозирующим холангитом

ANA—антинуклеарные антитела

ANCA—антитела к цитоплазме нейтрофилов

EASL—Европейская ассоциация по изучению печени

ECCO—Европейской организации по изучению язвенного колита и болезни Крона

SCCAI—Простой клинический индекс активности колита (Simple clinical colitis activity index)

SES-CD—Простой эндоскопический индекс болезни

TGF- β —трансформирующий фактор роста β (transforming growth factor β)

UCEIS—Эндоскопический индекс активности язвенного колита