

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный университет»
Правительства Российской Федерации

На правах рукописи

Пазенко Екатерина Владимировна

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

3.1.18 — Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Райхельсон Карина Леонидовна

Санкт-Петербург — 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СОЧЕТАННОМ ТЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНОГО СКЛЕРОЗИРУЮЩЕГО ХОЛАНГИТА И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА (обзор литературы)	11
1.1. Понятие о первичном склерозирующем холангите.....	11
1.2. Понятие о воспалительных заболеваниях кишечника	15
1.3. Понятие о сочетанных заболеваниях: первичный склерозирующий холангит и воспалительные заболевания кишечника (терминология, эпидемиология, классификация)	18
1.3.1. Современные представления об этиологии и патогенезе сочетанных заболеваний: первичный склерозирующий холангит и воспалительные заболевания кишечника.....	21
1.3.1.1. Современные представления о роли макрофагов и трансформирующего фактора роста β в патогенезе сочетанных заболеваний.....	26
1.3.2. Особенности воспалительных заболеваний кишечника, сочетающихся с первичным склерозирующим холангитом	28
1.3.2.1. Особенности клинических проявлений и течения воспалительных заболеваний кишечника, сочетающихся с первичным склерозирующим холангитом.....	29
1.3.2.2. Лабораторные, инструментальные и морфологические особенности воспалительных заболеваний кишечника, сочетающихся с первичным склерозирующим холангитом	31
1.3.3. Особенности первичного склерозирующего холангита, сочетающегося с воспалительными заболеваниями кишечника	34
1.3.3.1. Особенности клинических проявлений и течения первичного склерозирующего холангита, сочетающегося с воспалительными заболеваниями кишечника	34
1.3.3.2. Лабораторные, инструментальные и морфологические особенности первичного склерозирующего холангита, сочетающегося с воспалительными заболеваниями кишечника.....	35
1.3.4. Особые формы	36
1.3.4.1. Первичный склерозирующий холангит мелких протоков и воспалительные заболевания кишечника.....	36
1.3.4.2. Первичный склерозирующий холангит с признаками аутоиммунного гепатита (перекрестный синдром) и воспалительные заболевания кишечника	37
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1. Клиническая характеристика пациентов.....	40
2.2. Методы исследования	42
2.2.1. Клинические методы исследования.....	42
2.2.2. Лабораторные методы исследования.....	45

2.2.3. Инструментальные методы.....	46
2.2.4. Пункционная биопсия печени.....	49
2.2.5. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов печени, кишечника.....	50
2.3. Методы статистической обработки.....	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	55
3.1 Анализ анамнестических и клинических данных.....	55
3.1.1 Результаты оценки анамнестических данных.....	55
3.1.1.1 Результаты оценки потенциальных триггерных и наследственных факторов.....	57
3.1.1.2 Результаты оценки выявляемости отдельных сопутствующих заболеваний.....	58
3.1.1.3 Результаты оценки частоты выполнения основных видов хирургического лечения.....	59
3.1.2.1 Результаты ретроспективной оценки клинического дебюта ПСХ у пациентов с ПСХ/ВЗК.....	61
3.1.2.2 Результаты ретроспективной оценки клинического дебюта ВЗК у пациентов с ПСХ/ВЗК.....	64
3.1.3. Результаты оценки клинических данных в период исследования.....	68
3.2 Результаты лабораторных исследований.....	71
3.2.1 Результаты лабораторных исследований в дебюте ПСХ (анамнестические данные).....	71
3.2.2 Результаты лабораторных исследований в дебюте ВЗК (анамнестические данные).....	76
3.2.3 Результаты лабораторных исследований в период исследования.....	79
3.3 Результаты инструментальных исследований.....	85
3.3.1. Колоноскопия.....	85
3.3.1.1 Колоноскопия при постановке диагноза ПСХ (анамнестические данные).....	85
3.3.1.2 Колоноскопия при постановке диагноза ВЗК (анамнестические данные).....	88
3.3.1.3 Результаты колоноскопии в период проведения исследования.....	91
3.3.2. Результаты магнитно-резонансной холангиографии.....	97
3.3.2.1 Результаты магнитно-резонансной холангиографии при постановке диагноза ПСХ (анамнестические данные).....	97
3.3.2.2 Результаты магнитно-резонансной холангиографии в период исследования.....	97
3.4.2 Первичный склерозирующий холангит с признаками аутоиммунного гепатита (перекрестный синдром) и воспалительные заболевания кишечника.....	100
3.5 Результаты гистологического исследования.....	101
3.5.1 Результаты гистологического исследования слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки.....	101
3.5.2 Результаты гистологического исследования печени.....	106
3.5.3.1 Результаты иммуногистохимического исследования слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки.....	109

3.5.3.2 Результаты иммуногистохимического исследования печени	113
3.6. Осложнения первичного склерозирующего холангита, сочетающегося с воспалительными заболеваниями кишечника	116
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	121
4.1. Анализ и обсуждение анамнестических и клинических данных	121
4.2. Анализ и обсуждение лабораторных данных	129
4.3. Анализ и обсуждение результатов инструментальных исследований кишечника и печени.....	134
4.4. Анализ и обсуждение результатов морфологических исследований.....	138
4.4.1. Анализ и обсуждение результатов морфологического исследования кишечника.	138
4.4.2 Анализ и обсуждение результатов морфологического исследования печени.....	141
4.4.3. Анализ и обсуждение результатов иммуногистохимического исследования	143
4.4.3.1. Анализ и обсуждение результатов иммуногистохимического исследования кишечника.....	143
4.4.3.2. Анализ и обсуждение результатов иммуногистохимического исследования печени	146
4.5. Воспалительные заболевания кишечника, сочетающиеся с особыми формами первичного склерозирующего холангита	149
4.5.1. Воспалительные заболевания кишечника и первичный склерозирующий холангит мелких протоков.....	149
4.5.2. Первичный склерозирующий холангит с признаками аутоиммунного гепатита (перекрестный синдром) и воспалительные заболевания кишечника	150
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	151
ВЫВОДЫ	155
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	157
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	158
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	159
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	162
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	185
ПРИЛОЖЕНИЕ А	190

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

История изучения первичного склерозирующего холангита (ПСХ) тесно связана с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) [30, 69, 211, 217]. 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) [14, 54, 60, 257]. Однако до сих пор в большинстве стран мира, в том числе и в Российской Федерации, отсутствуют точные данные о распространенности и заболеваемости ПСХ, о 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» [54, 120, 162, 204, 206, 212, 249]. 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 [4, 68, 94, 120, 183]. 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 [158], 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 фиксируют рост заболеваемости ПСХ и ВЗК [19, 65, 237], 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 [21, 68, 80, 243]. 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 вариантном 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 Двадцать первой, Двадцать второй, Двадцать третьей, Двадцать пятой 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%.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СОЧЕТАННОМ ТЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНОГО СКЛЕРОЗИРУЮЩЕГО ХОЛАНГИТА И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА (обзор литературы)

1.1. Понятие о первичном склерозирующем холангите

ПСХ—идиопатическое хроническое холестатическое, непрерывно прогрессирующее заболевание печени, характеризующееся воспалением, облитерирующим фиброзом и сегментарной дилатацией внутри- и внепеченочных желчных протоков, приводящими к формированию мультифокальных билиарных стриктур и развитию вторичного билиарного цирроза печени, портальной гипертензии и печеночной недостаточности [4, 68, 70, 90].

Первыми подробное описание ПСХ сделали французские ученые P. Delbet (1924) [78] и J. Lafourcade (1925) [149]. Термин «первичный склерозирующий холангит» стал использоваться с 1964 г. с целью дифференциальной диагностики с вторичным холангитом [125]. Долгое время в литературе имелись лишь единичные описания клинических случаев ПСХ, в связи с чем заболевание считалось крайне редким [30, 211]. Наибольший рост заболеваемости ПСХ зафиксирован в последние годы [55, 124, 183], что, вероятнее всего, объясняется внедрением в клиническую практику неинвазивных методик исследования билиарного дерева (магнитно-резонансная холангиопанкреатография, МРХПГ), а также улучшением знания о патологии и большей настороженностью практикующих врачей.

ПСХ — орфанное заболевание [158]. На сегодняшний день данные о распространенности и заболеваемости ПСХ крайне ограничены. Это объясняется длительным бессимптомным и малосимптомным течением, сложностью диагностики.

Предполагается, что средняя заболеваемость ПСХ в разных странах находится в пределах от 0,95 до 1,3 на 100000 жителей в год [35, 36, 54, 93, 142, 156, 183]. Распространенность ПСХ составляет от 0 до 16,2 на 100000 жителей [35, 36, 52, 93, 142, 156, 183, 239]. Заболеваемость и распространенность ПСХ эквивалентны в странах Северной Америки и Северной Европы, несколько ниже в Южной Европе и Азии [19, 183, 239]. Распространенность и заболеваемость ПСХ в Российской Федерации точно не установлены: эпидемиологические исследования не проводились, в литературе имеются единичные публикации клинических случаев и исследований на малых популяционных выборках [2, 3, 5].

ПСХ чаще диагностируют в 35–51 год (в среднем в 40 лет), хотя диагноз может быть установлен в детском и старческом возрасте [34, 249, 183]. ПСХ считается

преимущественно заболеванием мужчин, соотношение «мужчины : женщины» составляет 2:1, хотя в последние годы зарегистрирован рост частоты выявления ПСХ среди женщин [7, 90].

Общепринятой классификации ПСХ в настоящее время не существует.

В Международной классификации болезней и причин смерти 10-го пересмотра (МКБ — 10) заболевание отнесено к коду K83.0 — холангит.

В проекте МКБ — 11 [130], которая вступит в силу с 1 января 2022 года, патология входит в группу аутоиммунных заболеваний печени (DB96) под кодом DB96.2 — первичный склерозирующий холангит. Варианты заболевания будут кодироваться следующим образом: DB96.20 — первичный склерозирующий холангит с циррозом, DB96.2Y — другой уточненный первичный склерозирующий холангит и DB96.2Z — первичный склерозирующий холангит неуточненный.

Принято отдельно выделять ПСХ мелких протоков, при котором имеются типичные для ПСХ признаки холестаза и гистологическая картина, но отсутствуют характерные изменения крупных желчных протоков при холангиографии [90]. Данные о распространенности и заболеваемости этого варианта ПСХ ограничены. Предположительно заболеваемость ПСХ мелких протоков составляет 0,15 на 100 000 жителей в год [137].

В Российском консенсусе по диагностике и лечению первичного склерозирующего холангита (2018) [4] предложено проводить классификацию заболевания по фенотипу, в зависимости от возраста манифестации (дети, взрослые, пожилые люди); от степени вовлеченности желчных протоков (ПСХ крупных протоков; ПСХ внепеченочных протоков; ПСХ внутripеченочных протоков; сочетание ПСХ внутри- и внепеченочных протоков; ПСХ с доминантной стриктурой и ПСХ мелких протоков); от уровня IgG4 (нормальный уровень IgG4; 1–2 ВПН; >2 ВПН); от расовой и этнической принадлежности пациента, а также от наличия и нозологической формы ВЗК (ЯК, БК, неуточненный колит; колит без клинических проявлений). Предполагается, что фенотипы ПСХ различаются клинической картиной, частотой рецидивов, ответом на терапию, темпами прогрессирования заболевания, рисками смерти и потребностью в трансплантации печени [4, 215].

Клиническая картина ПСХ характеризуется многообразием форм. Наиболее часто появление клинических признаков ПСХ обусловлено развитием осложнений заболевания, таких, как холестаз, стриктуры, дилатация желчных протоков, бактериальный холангит, стадия цирроза [4, 7, 68, 90, 94]. Только у половины пациентов с ПСХ при постановке диагноза наблюдаются клинические проявления [68, 90].

Зачастую первым и единственным клиническим симптомом ПСХ является слабость (утомляемость), но данный признак неспецифический и долгое время остается

незамеченным [4, 68, 90, 157]. Примерно в 5% случаев ПСХ диагностируется только на стадии цирроза [46]. Признаками поздних стадий ПСХ являются: кожный зуд, желтуха, гепато- и спленомегалия, асцит, кровотечения из вен портальной системы [19, 68, 89]. При длительном холестазах возникает стеаторея, остеопороз, признаки дефицита жирорастворимых витаминов [90]. Часть пациентов испытывают хронический дискомфорт в правом подреберье, однако его нельзя считать основным признаком ПСХ [4, 90, 157]. При присоединении бактериального холангита может отмечаться появление лихорадки, интенсивных болей в правом подреберье [19, 68].

Пациенты с ПСХ и их родственники имеют более высокий риск развития внепеченочных аутоиммунных заболеваний [2, 211]. Наиболее часто при ПСХ встречаются: ВЗК, целиакия, саркоидоз, васкулиты, системная красная волчанка, муковисцидоз, тромбоцитопеническая пурпура, синдром Шегрена, аутоиммунный гепатит, ревматоидный артрит, тиреоидит и некоторые другие [2, 211].

В связи с частым сочетанием ПСХ с ВЗК, именно кишечная симптоматика зачастую сопутствует дебюту и течению заболевания печени [64, 89].

Наиболее характерным лабораторным синдромом при ПСХ является холестатический: повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтрансферазы (ГГТ) [4, 7, 68]. Тем не менее нормальный уровень ЩФ не исключает наличия заболевания [90]. У некоторых пациентов отмечается повышение активности сывороточных аминотрансфераз в 2–3 раза от ВПН, но также может находиться в пределах референтных значений [4, 68]. Повышение активности трансаминаз более чем в 5 раз от ВПН рассматривается как признак АИГ [53, 90, 91]. В период постановки диагноза уровень билирубина в сыворотке крови в норме у 70% пациентов, но с прогрессированием заболевания отмечается его нарастание [90, 157]. Содержание сывороточного иммуноглобулина G (IgG) повышено примерно у 60% пациентов, иммуноглобулина M (IgM) — у 50% [90]. До 22% пациентов с ПСХ имеют повышение IgG4, значение этого маркера в настоящий момент уточняется [179, 248, 265]. F. D. Mendes с соавт. (2006) [179] показали, что повышение сывороточного уровня IgG4 при ПСХ ассоциировано с агрессивным течением заболевания и большей потребностью в трансплантации печени. В то же время в работе M. V. deValle с соавт. (2014) [248] повышение IgG4 у европейских пациентов с ПСХ не было ассоциировано с повышенным риском развития ХЦК, трансплантации печени и смерти.

Для ПСХ не существует патогномичных аутоантител, и могут выявляться различные их виды [24, 43, 68]. Наиболее часто определяются атипичные антитела к цитоплазме нейтрофилов (pANCA) (35–95%), однако их роль не определена окончательно

[81, 88, 205]. Антиядерные антитела (ANA) выявляются в 8–77%, антитела к гладкой мускулатуре (SMA) в 0–83% [70], они также неспецифичны для данного заболевания.

К типичным холангиографическим признакам заболевания относят: диффузные мультифокальные кольцевидные стриктуры, чередующиеся с участками нормальных или слегка расширенных протоков; короткие тяжёлые стриктуры; мешотчатые выпячивания, напоминающие дивертикулы [68, 94]. На более поздних стадиях заболевания визуализируются длинные, сливающиеся стриктуры протоков [94]. В большинстве случаев поражаются как внутри-, так и внепеченочные желчные протоки [94], изолированное поражение внутрипеченочных протоков фиксируют у 11% пациентов, внепеченочных — только в 2% случаев [150].

К типичным морфологическим признакам ПСХ относят сегментарные стенозы вне- и внутрипеченочных протоков и фиброзирующий перихолангит желчных протоков, который, вне зависимости от их калибра, сочетается с лимфоцитарной инфильтрацией [163]. Специфичным признаком ПСХ является концентрический перидуктулярный фиброз междольковых желчных протоков (так называемая гистологическая картина «луковой шелухи»), который может наблюдаться при отсутствии воспалительных изменений [90, 163]. Концентрический перидуктулярный фиброз выявляется редко, по разным данным в 1/6–1/2 случаев от всех гистологических исследований [16, 90, 163]. Другая характерная особенность ПСХ — уменьшение числа междольковых желчных протоков с развитием дуктопии [16, 163]. Изменения, выявляемые в биоптатах печени у большинства пациентов с ПСХ, носят неспецифический характер и даже могут отсутствовать, что затрудняет диагностику заболевания [163]. Морфологические изменения при ПСХ неоднородны и весьма варьируют в различных отделах печени, что часто приводит к недостаточной информативности гистологического исследования [90, 163].

Течение ПСХ постоянно прогрессирующее, 10-летняя выживаемость пациентов составляет 65%, а средняя продолжительность жизни с момента постановки диагноза составляет от 9 до 18 лет [237]. При этом отмечаются значительные индивидуальные вариации, обусловленные в ряде случаев диагностикой заболевания только на терминальном его этапе [57, 237]. Показано, что выживаемость при ПСХ значительно выше у бессимптомных пациентов, хотя, по другим данным, наличие симптомов не является прогностически значимым фактором [60, 139].

Единственным методом лечения, улучшающим прогноз пациентов с ПСХ, является трансплантация печени [4, 89, 90]. Среднее время от постановки диагноза до смерти или трансплантации печени составляет от 10 до 22 лет [54, 68, 96, 243]. 5-летняя актуальная выживаемость пациентов после трансплантации печени составляет 75–86%, а 10-летняя —

около 70%, но у 20–25% пациентов регистрируется рецидив ПСХ в трансплантате [38, 72, 103].

Не вызывает сомнения факт более частого развития неопластических процессов при ПСХ [105]. ХЦК осложняет течение ПСХ у 4–36% пациентов [45, 57, 105]. Она может диагностироваться на любой стадии ПСХ, примерно в половине случаев ХЦК выявляется в течение первого года после постановки диагноза ПСХ [57, 136]. Колоректальный рак (КРР) обнаруживается у 22% пациентов с ПСХ и является вторым по частоте встречаемости онкологическим осложнением ПСХ [58, 220, 252]. Кроме того, пациенты с ПСХ, в сравнении с общей популяцией, имеют повышенный риск развития рака поджелудочной железы, а также злокачественных новообразований других локализаций [105].

1.2. Понятие о воспалительных заболеваниях кишечника

ВЗК — это группа хронических заболеваний неизвестной этиологии, характеризующихся неспецифическим поверхностным или трансмуральным воспалением стенки кишки [169].

К основным типам ВЗК в настоящее время относят язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) [169].

ЯК — хроническое заболевание, вызывающее непрерывное воспаление слизистой оболочки толстой кишки при отсутствии гранулем в биопсийном материале, поражающее прямую и толстую кишку на различном протяжении, характеризующееся рецидивирующим и ремиттирующим течением [6, 9, 12, 171].

БК — хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неизвестной этиологии, характеризующееся трансмуральным гранулематозным сегментарным воспалением, прогрессирующим течением с развитием местных и системных осложнений [8, 11, 113].

Если невозможно четко произвести дифференциальную диагностику между ЯК и БК или другими типами колита, основываясь на данных анамнеза, эндоскопического и морфологического исследований многозональной биопсии и соответствующего рентгенологического исследования, тогда согласно определению, данному в Третьем европейском, основанном на фактических данных, консенсусе по диагностике и лечению язвенного колита Европейской организации по изучению язвенного колита и болезни Крона (The European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO, 2017), устанавливается диагноз «воспалительное заболевание кишечника неклассифицированное (ВЗКн)» [171].

Изменения кишечника, соответствующие сегодняшним представлениям о ЯК и БК,

были описаны в мировой литературе задолго до того, как оба заболевания получили название. Но выделение ВЗК как самостоятельных нозологических форм стало возможно только после обнаружения инфекционных возбудителей, позволивших разграничить специфические и неспецифические заболевания кишечника. В 1842 г. К. Rokitsky описал особую форму «катарального колита», предположив его неинфекционный генез. Термин «язвенный колит» был предложен S. Wilks в 1859 г. для дифференциальной диагностики с инфекционными поражениями кишечника. Первое подробное описание БК было сделано в 1932 г. В. Crohn с соавт. на примере 14 пациентов с илеитом. В дальнейшем с 1932-го до 1970 г. было показано, что при этом заболевании могут поражаться различные отделы ЖКТ [110, 111]. Объединение ЯК и БК в одну группу ВЗК было обусловлено схожестью клинических и лабораторных характеристик, а также близкими подходами к терапии. С улучшением диагностики в 50–60-х гг. XX в. отмечен рост заболеваемости ВЗК в развитых странах, и они стали важной научной и клинической проблемой. В настоящее время, несмотря на предполагающиеся различные этиопатогенетические механизмы и индивидуальные подходы к терапии ЯК и БК, данные болезни по-прежнему остаются объединенными под термином ВЗК.

Эпидемиология ВЗК изучена недостаточно хорошо. Большинство исследований проводилось в Западной Европе и Северной Америке, и в них включались преимущественно европеоиды [192], однако ВЗК встречаются во всех этнических группах [192, 250, 260]. По данным мировых источников литературы, распространенность ЯК составляет до 505 случаев на 100000 населения, БК — до 322 случаев на 100000 населения [75]. Заболеваемость ЯК колеблется в пределах 0,6–24,3 случаев, БК — в пределах от 0,3 до 20,2 случаев на 100000 человек в год [75]. Имеются географические различия в распространенности ВЗК: ЯК и БК чаще выявляются среди жителей Северной Америки и Европы, реже в когорте азиатских пациентов [106, 192]. Кроме того, считается, что ВЗК — заболевание жителей промышленно развитых стран, установлено, что жители городов болеют чаще, чем сельское население [106, 192]. В последние 50 лет отмечается неуклонный рост заболеваемости ВЗК во всем мире [106, 192, 260]. Ежегодный прирост заболеваемости ЯК составляет 5–20 случаев, БК — 5–15 случаев на 100000 населения, и показатель продолжает увеличиваться [106, 192, 250]. Сведений о заболеваемости и распространенности ВЗК в Российской Федерации очень немного. Вероятно, в европейской части России распространенность ЯК составляет 19,3–29,8 на 100000 населения, БК — 3,7 на 100000 населения [5, 13].

ВЗК выявляются во всех возрастных группах [192, 260]. В среднем ЯК дебютирует в 30–40 лет, БК — в 20–30 лет [9, 143, 208]. Зафиксирован второй пик дебюта ВЗК — 60–70

лет [143, 171]. До 25% всех случаев ВЗК приходится на возраст до 20 лет [34]. По данным исследований ESCAре (2010–2011) и ESCAре-2 (2013–2014) клиническая манифестация ЯК в Российской Федерации преимущественно наблюдается в возрасте 21–40 лет, что сопоставимо с данными, полученными в других странах [3]. Манифестация БК зафиксирована в возрастных группах до 40 лет, но при этом 22,5% пациентов заболевают до 20 лет [3].

Статистически значимых гендерных различий при ВЗК не выявлено [3, 75, 192].

К установленным факторам риска ВЗК относят отягощенную наследственность по ЯК и БК [192]. Курение табака и аппендэктомия, вероятно, относятся к факторам риска развития БК [63, 113]. В то время как при ЯК они, по-видимому, снижают риск развития и тяжесть течения заболевания, отказ от курения может предрасполагать к развитию ЯК [63, 171]. Для БК не исключена триггерная роль перенесенного инфекционного гастроэнтероколита и приема нестероидных противовоспалительных препаратов [171, 238].

Клиническая симптоматика при ЯК и БК, как при первичной манифестации, так и при обострении заболеваний, зависит от распространенности, локализации поражения и тяжести атаки [11, 12, 113, 171, 208].

Наиболее частыми клиническими проявлениями ЯК являются кровавая диарея, которая наблюдается более чем у 90% пациентов в дебюте заболевания [1, 6, 9, 12, 171]. К другим жалобам относятся: тенезмы; ложные позывы на дефекацию; боли в животе; ночные дефекации; у пациентов с проктитом (E1) могут развиваться запоры [1, 9, 12]. Бессимптомный дебют ЯК имеют около 1,1% пациентов, однако при прогрессировании заболевания отмечается и возникновение клинических проявлений [1].

Колит при БК обычно характеризуется выраженными клиническими проявлениями, в то время как илеит может длительно иметь латентное течение [8, 10, 11, 113]. Наиболее часто пациенты с БК жалуются на боль в животе, потерю массы тела и хроническую диарею, только в половине случаев сопровождающуюся кишечным кровотечением [8, 11, 113]. Кроме того, часто встречаются системные проявления заболевания, такие, как общая слабость, снижение аппетита и лихорадка [10, 11]. У 5% пациентов с БК обнаруживаются гастродуоденальные симптомы [113].

То, что при БК зачастую преобладают неспецифические признаки и внекишечные проявления, обуславливает позднюю верификацию диагноза на стадии развития осложнений [1], таких, как кишечная непроходимость в результате стриктур, пенетрация кишечника, а также перианальные поражения (хронические анальные трещины, парапроктит) [11].

Диагноз ЯК и БК устанавливается на основании комплексной оценки клинических,

лабораторных, инструментальных данных [11, 12, 113, 169, 171, 208].

Особенности клинической картины, диагностики и ведения пациентов с ВЗК изложены в отечественных и международных клинических рекомендациях и обновляются по мере поступления новых научных данных [11, 12, 113, 169, 171, 208].

Течение ЯК и БК прогрессирующее, характеризуется эпизодами обострений и периодами ремиссий [11, 12, 104, 169, 242]. Наиболее тяжелым осложнением длительно существующего ВЗК является высокая частота развития КРР [58, 113, 171].

Классификация ВЗК производится отдельно для каждой нозологической формы и подробно описывается в существующих российских и международных рекомендациях [6, 8, 11, 12, 113, 171]. Отметим, что в действующих сегодня рекомендациях ЕССО по диагностике и лечению ЯК (2017) [171] в классификацию внесен особый тип — ЯК, сочетающийся с ПСХ. Обоснование выделения данной формы заболевания — высокий риск развития осложнений и, как следствие, большая потребность пациентов в динамическом наблюдении, включающем колоноскопию (КС) [171].

1.3. Понятие о сочетанных заболеваниях: первичный склерозирующий холангит и воспалительные заболевания кишечника (терминология, эпидемиология, классификация)

История изучения сочетанной патологии ПСХ и ВЗК началась в 1874 г., когда С. Н. Thomas впервые описал изъязвления в толстой кишке у пациента, умершего от неустановленного заболевания печени. В 1899 г. J. D. Lister опубликовал случай вторичного диффузного гепатита у пациента с ЯК. В дальнейшем J. A. Vargen (1929) и Н. J. Tumen с соавт. (1947) описали цирроз в исходе неуточненного заболевания печени, сочетающегося с ЯК. И только в 1958 г. R.W. Voden с соавт. впервые предположили наличие холестатического поражения печени при ЯК на основании выявления у пациентов повышения активности сывороточной ЩФ. А уже в 1964 г. А. J. Atkinson и W. W. Carroll [30] впервые описали ПСХ как причину поражения печени при ВЗК. В 1965 г. М. Р. Smith и R. Н. Loe [229] подтвердили сочетание ВЗК/ПСХ и опубликовали 4 новых случая заболеваний, впервые подробно описав течение ПСХ при ЯК.

Несмотря на наличие несомненной ассоциации между ПСХ и ВЗК, до конца 60-х гг. XX в. имелись лишь единичные описания сочетанных заболеваний, что объяснялось крайне редким обнаружением ПСХ. С ростом выявляемости ПСХ с конца XX — начала XXI в. ученые стали отмечать клинико-эндоскопические и морфологические особенности

поражения кишечника при ПСХ, отличающие их от классических форм ЯК и БК [162, 167]. Это позволило отдельным авторам выдвинуть гипотезу об отдельной нозологической форме поражения кишечника в рамках сочетанной патологии [162, 167]. Но несмотря на доказанные особенности поражения кишечника при ПСХ, до настоящего времени не получено достоверных данных, подтверждающих ее состоятельность. В рекомендациях ведущих гастроэнтерологических/ гепатологических ассоциаций по-прежнему говорится об особенностях течения ВЗК на фоне ПСХ [4, 90].

Остается нерешенным и вопрос о влиянии ВЗК на течение и прогноз ПСХ. Это отчасти объясняется малой распространенностью изолированных форм ПСХ, затрудняющей проведение крупных исследований. Содержащиеся в мировой литературе сведения по данному вопросу ограничены и зачастую противоречивы [163, 201, 255, 263]. В большинстве работ авторы склоняются к мнению, что сочетание с ВЗК не оказывает влияния на течение и долгосрочный прогноз ПСХ [163, 263]. В то же время имеются данные, демонстрирующие, что наличие ВЗК обуславливает ранний дебют, развитие онкологических осложнений, большую потребность в трансплантации печени и смертность среди пациентов с ПСХ [97, 99, 255]. Именно поэтому в недавних работах S. Sarkar с соавт. (2016) [215] и Е. В. Винницкой с соавт. (2018) [4] выделяются отдельные фенотипические формы ПСХ — с и без ВЗК.

Выявляемость ВЗК у пациентов с ПСХ характеризуется наличием географического градиента от Южной Европы (46,5%) и Азии (20–68,9%) к Западной Европе (62,3–98,7%) и Северной Америке (64,5–73,5%) [139, 183, 237, 255]. Достоверного объяснения данного факта в настоящее время не получено.

По данным источников литературы, чаще всего наблюдается сочетание ПСХ с ЯК (44,2–97,6% от всех случаев ВЗК) [183, 249]. Диагноз БК устанавливается у 2,4–52,8% пациентов [21, 249, 137], а ВЗКн — в 0–25,9% случаев [65]. Зачастую первоначальный диагноз ВЗКн с течением заболевания изменяется на ЯК или БК [65, 256].

Наоборот, ПСХ у пациентов с ВЗК встречается гораздо реже, он диагностируется только у 2,4–7,5% пациентов с ЯК и у 3,4% с БК [3, 108, 150]. Однако вполне вероятно, что истинная распространенность ПСХ при ВЗК значительно выше, и недооценка частоты определяется плохой диагностикой бессимптомных форм заболевания печени. Так, в исследовании А. К. Lunder с соавт. (2016) [166] после выполнения скрининговой МРХПГ 322 норвежским пациентам с ВЗК частота ПСХ повысилась с 2,2 до 8,1%. Интересно отметить, что у 65% этих пациентов полностью отсутствовали клинико-лабораторные признаки поражения печени [166].

Распространенность ВЗК при ПСХ в Российской Федерации мало изучена. По

данным недавнего российского эпидемиологического исследования ESCApe-2 ПСХ диагностируется у 4,1–4,4% пациентов с ЯК и не характерен для БК [3]. Основываясь на единичных опубликованных результатах отечественных исследований на малых выборках, мы можем предположить, что в европейской части России ВЗК выявляется у 66,7% пациентов с ПСХ [2].

Ранее сообщалось, что дебют ВЗК в большинстве случаев предшествует манифестации ПСХ [136, 188]. Однако в последние годы зафиксирован рост манифестации сочетанной патологии симптомами ПСХ [225]. Вероятно, это обусловлено большей настороженностью врачей и улучшением методов диагностики ПСХ. Так, установлено, что при проведении в дебюте ВЗК скрининга (определении маркеров холестаза) у каждого пятого пациента выявлялись лабораторные признаки ПСХ [206].

Гендерные особенности сочетанных заболеваний не уточнены окончательно. Традиционно считается, что ЯК/ПСХ более характерен для мужчин (соотношение «мужчины : женщины» составляет 2,9:1), тогда как при БК/ПСХ гендерных различий либо не зафиксировано, либо незначительно преобладают женщины [148, 183, 201, 255].

Окончательно не решен и вопрос о возрастных рамках дебюта ВЗК при сочетанной патологии. В различных исследованиях пациенты с ВЗК/ПСХ в дебюте заболевания кишечника были как моложе, так и старше пациентов с изолированным течением ВЗК. Например, в работе E.V. Loftus с соавт. (2005) средний возраст пациентов с ВЗК/ПСХ составил 32 года и был выше, чем при изолированном течении ВЗК (28 лет) [162]. В то же время в исследовании S. Brackmann с соавт. (2009) [58] пациенты ВЗК/ПСХ были достоверно моложе пациентов с изолированными типами ВЗК (19 лет и 29 лет соответственно). В работах последних лет установлено 2 возрастных пика заболеваемости: первый составляли подростки и так называемые «молодые взрослые» до 20 лет, второй отмечался в 50–60 лет [214, 240]. Кроме того, H. Sano с соавт. (2011) [214] выявили взаимосвязь возраста дебюта заболевания с полом пациентов: до 20 лет чаще заболевание регистрировалось у мужчин, с 50–60 лет — у женщин. По данным A. Nemeth с соавт. (1990) [190], ранний возраст дебюта ВЗК был ассоциирован с высокой распространенностью патологии печени.

Пациенты с ВЗК/ПСХ при первичной манифестации заболевания печени обычно моложе пациентов с изолированным течением ПСХ [189]. Согласно результатам работы U. Navaneethan с соавт. (2012), возраст в дебюте ПСХ при сочетании с ВЗК и изолированным течением ПСХ составил 38 и 47 лет соответственно [189].

В настоящее время не существует единой классификации, учитывающей сочетание ВЗК и ПСХ. В большинстве работ эти заболевания рассматриваются как ассоциированная

патология и описываются по классификациям, разработанным для изолированных форм ВЗК и ПСХ [4, 6, 7, 8, 68, 90].

Подводя итог, отметим, что, несмотря на несомненную взаимосвязь ПСХ с ВЗК и ряд особенностей поражения кишечника и печени при их сочетании, подобное сочетание остается научной и клинической проблемой с множеством нерешенных вопросов. Рост заболеваемости ассоциированной патологией, отсутствие эпидемиологических исследований во многих странах, в том числе и в Российской Федерации, делает необходимым проведение работ по изучению сочетанного течения ВЗК и ПСХ для выявления причинно-следственных взаимосвязей при данной патологии, улучшения диагностики и прогноза заболеваний.

1.3.1. Современные представления об этиологии и патогенезе сочетанных заболеваний: первичный склерозирующий холангит и воспалительные заболевания кишечника

Этиология и ВЗК, и ПСХ неизвестны, а патогенез недостаточно ясен. В настоящее время как ВЗК, так и ПСХ относят к аутоиммунным заболеваниям [68, 90, 139, 169].

Однако имеются противоречия в аутоиммунной теории развития ПСХ, основными из которых являются слабый ответ заболевания на иммунодепрессивную терапию и большая распространенность патологии среди мужчин [139]. Вполне возможно, что ПСХ не является аутоиммунным заболеванием в классическом понимании [139]. Вероятнее всего, этиопатогенез ПСХ и его сочетания с ВЗК — процесс многофакторный [19, 139]. Предполагается, что развитие сочетанной патологии происходит у генетически предрасположенных лиц под воздействием каких-либо триггеров, инициирующих запуск сложных процессов взаимодействия между врожденным и приобретенным иммунитетом, которые в конечном счете приводят к миграции лимфоцитов, повреждению холангиоцитов и прогрессирующему фиброзу [139].

Триггерные факторы развития сочетанной патологии не установлены.

Генетические факторы являются наиболее изучаемыми в патогенезе сочетанных заболеваний ВЗК и ПСХ. Учитывая возможную аутоиммунную природу развития ПСХ, наибольшее количество работ проводилось по изучению ассоциации ПСХ с главным комплексом генов тканевой совместимости человека (Major Histocompatibility Complex — МНС или Human Leukocyte Antigen — HLA), который отвечает за генетический контроль иммунного ответа и поддержание иммунного гомеостаза [95]. Были выявлены сильные ассоциации ПСХ с генами HLA, преимущественно с HLAII класса на хромосоме 6p21

(прежде всего DRB1*1301, DQA1*0103, DQB1*0603 гаплотипы) [29, 232]. Также установлены более слабые ассоциации в генетических локусах, которые определены как факторы восприимчивости к ВЗК (хромосомы 3p21, 2q35 и GPC5/GPC6 регион на хромосоме 13q31) [138, 232]. В крупном генетическом исследовании M. Harbord с соавт. (2015) [120] было идентифицировано 12 не-HLA генов, ассоциированных с риском развития ПСХ. Отметим, что практически всегда не-HLA гены, ассоциированные с ПСХ, связаны и с другими иммуноопосредованными и аутоиммунными состояниями [120].

Факторы внешней среды, вероятно, имеют большое значение в патогенезе сочетанной патологии. Несмотря на то, что крупных рандомизированных исследований по изучению географического распределения сочетанной патологии не проводилось, имеющиеся научные данные позволяют предположить, что жители Западной Европы и Северной Америки больше подвержены риску развития ВЗК, ПСХ и их сочетанного течения [183, 237]. Это может быть обусловлено генетической предрасположенностью к развитию патологии. Не исключено, что определенная роль принадлежит особенностям питания в различных регионах. Так называемый «западный рацион» (богатый жирами, углеводами и обработанными пищевыми продуктами с низким содержанием овощей) может служить триггером развития сочетанных заболеваний [92]. Установлено, что пищевой рацион может влиять на микробиом кишечника, состояние клеточных барьеров и иммунной системы, которые, как предполагается, играют важную роль в патогенезе сочетанной патологии [92]. По данным исследования J. E. Eaton с соавт. (2015) [92], в рационе пациентов с ПСХ преобладали обработанные продукты (в том числе стейки) и наблюдался дефицит морепродуктов, которые, благодаря высокому содержанию ω -3 жирных кислот, уменьшают активность иммунных процессов. Кроме того, в экспериментах на животных показано, что докозагексаеновая ω -3 кислота, по-видимому, уменьшает выраженность холестаза [32]. Возможно, этим обусловлена низкая распространенность ВЗК/СХ среди жителей Азии, где традиционно употребляют в пищу большое количество морепродуктов.

В исследованиях последних лет продемонстрирована важная роль кишечной микробиоты в патогенезе ПСХ, ВЗК и их сочетанного течения [160]. У пациентов с изолированным и сочетанным с ВЗК течением ПСХ обнаружены отклонения от обычного состава микрофлоры кишечника [160]. Однако доподлинно не установлено, является ли первичным нарушение микрофлоры кишечника или происходит вторичное развитие дисбиоза на фоне ПСХ, ВЗК. Вероятно, кишечная микробиота обладает неким протективным эффектом, влияющим на течение ПСХ. Так, отсутствие микрофлоры в толстой кишке, возможно, также оказывает влияние на течение ПСХ: в исследовании J. N. Tabibian с соавт. (2016) [236] на животных моделях продемонстрировано ухудшение

течения ПСХ при «стерильной кишке». Отметим, что роль кишечной микрофлоры в патогенезе сочетанных заболеваний также требует уточнения. В исследовании D. Kevans с соавт. (2016) [141] не было выявлено различий в составе микрофлоры кишечника у пациентов с ЯК и ЯК/ПСХ, что ставит под сомнение данную гипотезу развития ПСХ и требует проведение дальнейших работ.

Курение оказывает противоположный эффект на течение ВЗК: защитный при ЯК и триггерный при БК [63]. Роль курения при ПСХ не установлена, большинство исследователей склоняются к мнению, что курение является защитным фактором при ПСХ [26, 181, 259].

Таким образом, в настоящее время ни один фактор не может с уверенностью считаться триггером развития сочетанной патологии. Большинство авторов сходятся во мнении, что сам по себе ПСХ является основным фактором для развития ВЗК и, наоборот, ВЗК служат триггером к развитию ПСХ [212].

Авторы ряда работ предполагают, что защитными в отношении развития ПСХ факторами можно считать употребление кофе, гормональные контрацептивы и тонзилэктомию в анамнезе, но их роль требует уточнения [26, 181].

Аппендэктомия считается защитным фактором развития ЯК, а также способствует легкому течению заболевания [202]. В то же время, по данным метаанализа K. Wijarnpreecha с соавт. (2018) [258], аппендэктомия в анамнезе может служить фактором риска развития ПСХ.

Ниже нами рассмотрены основные гипотезы развития сочетанной патологии. Генетическая гипотеза косвенно подтверждается данными о наследственной предрасположенности к ПСХ. Так, сибсы пациентов с ПСХ и ВЗК имеют повышенный риск развития ПСХ (в 11 и 8 раз соответственно) [44]. Также в пользу генетической гипотезы говорят особенности географического распределения заболевания и частая ассоциация с другими иммуноопосредованными заболеваниями с наследственной предрасположенностью [44]. В недавнем крупном генетическом исследовании S.-G. Ji с соавт. (2017) [133] получены данные о наличии ограниченной ассоциации генов с ВЗК и ПСХ и более прочной взаимосвязи с ЯК и БК. Эти результаты косвенно подтверждают гипотезу отдельной нозологической формы поражения кишечника при ПСХ. Несмотря на многочисленные исследования, до сих пор нет четкой доказательной базы, подтверждающей генетическую предрасположенность к ПСХ, большинство из них показывают неоднозначные результаты, кроме того, не найдено ассоциации с единым геном развития сочетанной патологии ВЗК и ПСХ [139].

Гипотеза «повышенной кишечной проницаемости» в настоящее время

представляется наиболее вероятной в развитии сочетанной патологии [195, 200]. Согласно ей, ведущую роль в патогенезе ПСХ играет транслокация бактерий и их токсинов через поврежденную стенку толстой кишки в кровь, это приводит к увеличению энтерогепатической циркуляции «патоген-ассоциированных молекулярных образцов» (ПАМО) [117, 200]. У предрасположенных лиц ПАМО обуславливают аномальную иммунную гиперреактивность холангиоцитов, тем самым индуцируют воспалительную реакцию в портальных трактах [200]. Исходные триггеры, запускающие данный каскад, не известны, к ним, возможно, относятся бактериальные хемотаксины, пептидогликаны культур *Streptococcus intermedius*, *Escherichia coli*, *Cryptosporidium parvum*, *Veillonella*, *Lachnospiraceae* и *Megasphaera* и сокращение числа *Prevotella*, *Roseburia* и *Bacteroides* [147, 200]. Кроме того, образующиеся в кишечнике под действием бактерий дезоксихолевая, литохолевая желчные кислоты также могут оказывать повреждающее действие на мембраны протоков [100]. В эпителиальных клетках желчных протоков имеется несколько видов Toll-подобных рецепторов (TLR) [117, 177]. Связывание иммуноактивных лигандов (в том числе микробных компонентов) с TLR приводит у предрасположенных лиц к активации различных адаптерных белков, что обуславливает экспрессию факторов, приводящих к развитию гепатобилиарного воспаления и фиброза [117, 177]. При ПСХ холангиоциты секретируют высокие уровни интерлейкина-8 как исходно, так и после воздействия эндотоксинов [186]. Это, вероятно, обуславливает отсутствие толерантности к повторному воздействию эндотоксина [117]. У людей без ПСХ, возможно, не происходит активации врожденной иммунной системы после воздействия ПАМО [186].

Косвенным подтверждением состоятельности гипотезы «повышенной кишечной проницаемости» является положительный эффект от применения некоторых антибактериальных препаратов (метронидазол, ванкомицин и др.), улучшавших лабораторные маркеры и снижавших риск смерти по шкале Мейо у пациентов с ПСХ [76, 219]. Несмотря на это, долгосрочные прогнозы у пациентов с ПСХ, получавших антибактериальную терапию, требуют уточнения [219]. Выявление атипичных pANCA (отличающихся от ANCA при васкулитах), вероятно, также служит доказательством гипотезы «повышенной кишечной проницаемости» патогенеза ПСХ [241]. Атипичные pANCA, возможно, направлены против человеческого β -тубулина изоформа-5, который перекрестно реагирует с белком деления бактериальной клетки FtsZ [241]. Их выявление, по-видимому, отражает искаженный иммунный ответ на кишечные микроорганизмы у предрасположенных лиц [241]. Установлено, что в сравнении с пациентами с другими заболеваниями (неалкогольной жировой болезнью печени, аутоиммунным гепатитом), в печени пациентов с ПСХ содержится большее количество Th17-лимфоцитов, что,

возможно, также объясняется ответом на бактериальные агенты и подтверждает состоятельность гипотезы «повышенной кишечной проницаемости» [247]. Несмотря на то, что в настоящее время гипотеза «повышенной кишечной проницаемости» является одной из основных в понимании этиопатогенеза сочетанной патологии, она обладает множеством недостатков, в частности не объясняет механизмы развития ПСХ у пациентов после колэктомии.

Их объясняет гипотеза «ложного хоминга лимфоцитов» [109]. Согласно последней, происходит нарушение хоминга лимфоцитов, которые, активируясь в кишечнике, мигрируют в желчные протоки, где вызывают воспаление, приводящее к фиброзу [109, 247]. В норме интегрин- $\alpha 4$ /интегрин- β -рецепторы на лимфоцитах и лиганды молекулы адгезии MAdCAM-1 в клетках эндотелия кишечника обеспечивают хоминг лимфоцитов [123]. При ПСХ имеется дефект MAdCAM-1, который экспрессируется на клетках портального эндотелия, что способствует миграции активированных Т-лимфоцитов в печень [155]. Отметим, что регуляция печеночного MAdCAM-1 не является специфичной для ПСХ и была зафиксирована при других хронических заболеваниях печени [123].

В соответствии с гипотезой «дефекта транспортера», генез ПСХ связан с изменениями в белке множественной лекарственной устойчивости 3 (multidrug resistance protein, MDR3), который связывает транспортер, регулирующий билиарную секрецию фосфатидилхолина [197]. Повреждение MDR3 связано с развитием холестаза [245]. В экспериментах на животных у Mdr2-нокаутированных мышей (Mdr2 (-/-) — аналог MDR3 у грызунов) наблюдались признаки склерозирующего холангита [100]. Кроме того, снижение концентрации в желчи фосфатидилхолина может повышать токсичность других желчных кислот [100]. У пациентов с ПСХ также выявлены мутации трансмембранного регулятора муковисцидоза (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator, CFTR) — белка, участвующего в транспорте ионов хлора через мембрану клетки [222]. Гипотеза дефекта транспортера не объясняет сочетание ПСХ с ВЗК, также остаются до конца не ясными патогенетические механизмы развития ПСХ при мутации в MDR3 и CFTR.

Несмотря на многообразие предложенных объяснений, патогенетические механизмы развития ПСХ и его сочетания с ВЗК недостаточно изучены, а каждая из представленных гипотез имеет свои недостатки. Вероятнее всего формирование сочетанной патологии ВЗК/ПСХ имеет многофакторную природу. Требуется проведение дальнейших работ по поиску этиопатогенетических механизмов развития ПСХ и его сочетания с ВЗК.

1.3.1.1. Современные представления о роли макрофагов и трансформирующего фактора роста β в патогенезе сочетанных заболеваний

В исследованиях последних лет показана важная роль макрофагов в поддержании активного воспаления, формировании фиброза при ВЗК и ПСХ [31, 33, 40, 51, 74, 87, 128, 134]. Предполагается, что патогенетический механизм заключается в гиперпродукции макрофагами TGF- β — главного профибротического фактора на фоне дефекта его сигнальных путей [31, 40].

Трансформирующий фактор роста β (transforming growth factor beta, TGF- β) — плейотропный мультифункциональный цитокин, контролирующий пролиферацию, клеточную дифференцировку, воспалительный ответ и ряд других функций в большинстве клеток организма [51, 262]. При патологических состояниях TGF- β — основной индуктор процессов фиброза [33, 87].

В настоящее время известно 5 изоформ TGF- β , 3 из которых: TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3 — экспрессируются у человека [20, 33, 176]. Биологическое действие TGF- β оказывает при связывании с рецепторами TGF β RI и TGF β RII на мембране клетки, что приводит к формированию гетеромерного комплекса TGF β RII/TGF β RI, взаимодействующего с белками семейства Smad (Sma and Mad related proteins), обеспечивающего передачу сигнала в ядро [20, 175]. Существует 9 разновидностей Smad: Smad 1, 2, 3, 5, 8, 9 — взаимодействуют с активированными рецепторами, передавая сигнал, Smad 6 и 7 — связываются с активированными рецепторами, вызывая ингибирование передачи сигнала, Smad 4 — является общим посредником [175].

В кишечнике латентная форма TGF- β 1 экспрессируется преимущественно фибробластами, Т-лимфоцитами, дендритными, тканевыми макрофагами и эпителиальными клетками [31, 153], причем экспрессия TGF- β выше в собственной пластинке слизистой оболочки, чем в эпителии кишечника [31, 85].

В физиологических условиях TGF- β 1 играет важную роль в поддержании гомеостаза в кишечнике [85]. В норме цитокин экспрессируется в кишечнике в инактивированной форме [85]. Активация происходит под действием интегринов α v β 3, α v β 6 и α v β 8; индуцирующими факторами, вероятно, служат бактерии, вирусы, некоторые цитокины и апоптирующие клетки [140, 244]. В норме TGF- β регулирует индукцию Т-лимфоцитов, в частности и Th17, экспрессию иммуноглобулина А (IgA), некоторых молекул адгезии, предотвращает истощение бокаловидных клеток, принимает участие в поддержании баланса микроорганизмов [85]. Вероятно, в патогенезе ВЗК и ПСХ важная роль принадлежит нарушению функции TGF- β 1 [154, 213], который является основной

изоформой, секретируемой клетками иммунной системы [18, 31]. В экспериментах на животных моделях показано, что отсутствие TGF- β 1 приводит к развитию ВЗК и ранней смерти [146]. Кроме того, установлено, что индукция экспрессии TGF- β 1 ассоциируется с ремиссией или с уменьшением активности колита [191], в то время как ингибирование TGF- β 1 усугубляет течение заболевания [144]. Вероятно, TGF- β 1 играет ключевую роль в заживлении дефектов слизистой оболочки кишечника, регулируя продукцию и ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса посредством воздействия на мезенхимальные клетки [31, 79].

Предполагается, что у пациентов с ВЗК имеется дефект Smad7 сигнальных путей TGF- β 1, приводящий к неуправляемому иммунному ответу [184, 185]. При активности ВЗК отмечается повышение экспрессии TGF- β 1 [79, 134, 185]. Считается, что экспрессия TGF- β 1 при ВЗК зависит от активности воспаления, а не от нозологической формы заболевания [213]. При БК повышенная экспрессия TGF- β 1 может быть причиной развития осложнений, таких, как стриктуры и мышечная гипертрофия [85]. В то же время для ЯК при сопоставимом уровне экспрессии TGF- β 1 развитие фиброза не характерно [31]. Не исключено, что различия в патогенетических механизмах при ЯК и БК обусловлены преобладающей субпопуляцией макрофагов [66].

TGF- β не только экспрессируется макрофагами, но и определяет путь их дифференцировки и функции [231]. TGF- β индуцирует дифференцировку провоспалительных моноцитов крови (M1) в невоспалительные кишечные макрофаги (M2) с сохраненной фагоцитарной и бактерицидной активностью [231]. У пациентов с ВЗК, вероятно, на фоне гиперпродукции TGF- β 1 в условиях нарушения сигнальных путей происходит сбой дифференцировки M1 в M2, что способствует поддержанию активного воспаления [231].

В печени TGF- β 1 экспрессируют макрофаги, звездчатые клетки и холангиоциты [74]. Установлено, что клетки Купфера являются главными продуцентами TGF- β 1 в печени, что обуславливает их ведущую роль в процессах формирования воспаления и фиброза, в том числе при ПСХ [33, 74].

В физиологических условиях TGF- β в печени через активацию сигнальных Smad путей инициирует апоптоз [74]. Он действует как транскрипционный фактор для генов, активирующих митоген-опосредованный протеинкиназный путь, являющийся пусковым механизмом апоптоза [175, 176]. Также он влияет на иммунную систему путем ингибирования пролиферации В- и Т-лимфоцитов (CD8⁺Т-лимфоцитов, Т-хелперов 1, 2 и 17), подавлением функций иммунокомпетентных клеток [18, 262]. В печени макрофаги как главные продуценты TGF- β играют одну из ведущих ролей в формировании и быстром

прогрессировании фиброза [18, 33, 74].

TGF- β определяет дифференцировку стеллатных клеток в миофибробласты, что оказывает влияние на синтез коллагенов, тканевого ингибитора металлопротеиназы-1, ингибитора активатора плазминогена-1 и других факторов [40, 51]. Антипролиферативное действие TGF- β 1 основано на активации ингибиторов циклинзависимых киназ, блокирующих переход через G1-фазу клеточного цикла [40].

В 2011 г. I. Strack с соавт. [234] выявили повышение TGF- β 1 в тканях печени у животных моделей ПСХ с дефектами гена Mdr2 (-/-) и отметили снижение уровня его активности на фоне терапии β -адреноблокаторами. В 2015 г. N. Ikenaga с соавт. [128] опубликовали исследование, проведенное на мышах с ПСХ Mdr2 (-/-), генетически запрограммированных на ускоренное развитие фиброза BALB/c. Mdr2 (-/-). По сравнению с родительскими штаммами, у BALB/c.Mdr2 (-/-) мышей отмечалось трехкратное увеличение скорости отложения коллагена, появление ранних признаков формирования цирроза через 12 недель [128]. Эти изменения сопровождались четырехкратным повышением экспрессии TGF- β 1 [128]. По-видимому, при ПСХ воспалительные стимулы в печени активируют макрофаги (главные продуценты), холангиоциты и звездчатые клетки, повышая высвобождение активного TGF- β [172]. TGF- β , взаимодействуя с рецепторами TGF β RI и RII, активирует профиброгенный ответ посредством активации передачи сигналов Smad2/3 [86]. После фосфорилирования Smad2/3 создает мультикомплекс со Smad4, который мигрирует в ядро, что приводит к транскрипции генов-мишеней, среди которых гены коллагенов (I и IV) [172]. Дефекты сигнальных путей TGF- β также обуславливают усиление пролиферации и эффекторной функции иммунных клеток, что может привести к неуправляемому иммунному ответу [251]. На фоне постоянной стимуляции, вызванной хроническим воспалением, фибробласты и звездчатые клетки накапливаются в портальных трактах, что приводит к формированию фиброза [40, 51].

Таким образом, возможно, гиперпродукция макрофагами и другими клетками TGF- β 1 на фоне дефекта его сигнальных путей играет одну из ключевых ролей в патогенезе сочетанных заболеваний ПСХ и ВЗК, что требует проведения дальнейших исследований.

1.3.2. Особенности воспалительных заболеваний кишечника, сочетающихся с первичным склерозирующим холангитом

В настоящее время работы, изучающие ВЗК при ПСХ, описывают преимущественно течение ЯК [135, 136, 137, 162]. Лишь в единичных исследованиях на малых популяционных

выборках и в сериях клинических наблюдений сообщается о характеристиках БК, сочетающейся с ПСХ [131, 249]. Кроме того, клинико-эндоскопические особенности ВЗК при ПСХ затрудняют дифференциацию ЯК и БК, что приводит к частой диагностике ВЗКн [249]. Однако при анализе данных литературы удается выявить особенности течения ЯК/ПСХ и БК/ ПСХ, которые отличают их как от классических форм ВЗК, так и друг от друга в рамках сочетанной с ПСХ патологии. Накапливается все больше данных о том, что ПСХ при ЯК и БК имеют особенности фенотипа [19, 215, 228]. Мы рассмотрим как общие характеристики ВЗК при ПСХ, так и особенности течения каждой нозологической формы в отдельности.

1.3.2.1. Особенности клинических проявлений и течения воспалительных заболеваний кишечника, сочетающихся с первичным склерозирующим холангитом

Дебют ВЗК при сочетании с ПСХ в большинстве случаев характеризуется полным отсутствием или малой выраженностью клинической симптоматики [60, 204, 243].

При наличии клинической картины основным проявлением дебюта ВЗК при ПСХ является диарея [55, 162, 183]. Стул у пациентов с сочетанной патологией, в отличие от изолированной формы ЯК, незначительно учащен и только в половине случаев сопровождается примесью крови [162, 214]. У части пациентов наблюдаются малоинтенсивные боли в животе, иногда отмечаются жалобы на повышение температуры, снижение массы тела, общую слабость и повышенную утомляемость [162].

Течение ВЗК при ПСХ в 20–65% случаев характеризуется единственной атакой заболевания с длительным периодом ремиссии [136, 139, 249]. Ремиттирующее течение заболевания наблюдается в среднем у 1/5 пациентов с ВЗК/ПСХ и отличается редкими атаками [249]. Непрерывное течение ВЗК выявляют примерно у 10% пациентов с ПСХ [162, 249].

К типичным симптомам, регистрируемым при ВЗК, сочетающимся с ПСХ, относят: послабление стула с примесью крови, дискомфорт в животе, повышение температуры, снижение массы тела [162]. В отличие от классических форм ЯК, более половины пациентов с ЯК/ПСХ имеют легкое течение заболевания [249]. Тяжесть течения БК/ПСХ, по данным большинства авторов, эквивалентна или чуть ниже, чем при изолированной форме заболевания [249]. Периаанальные поражения встречаются в среднем у 22% пациентов с БК/ПСХ, что сопоставимо с изолированной формой заболевания [249]. Важно отметить, что тяжесть течения ВЗК не коррелирует с клинической и лабораторной активностью

ПСХ [214].

Осложнения течения ВЗК, такие, как кишечные кровотечения при ЯК, стриктуры и пенетрации кишечника при БК, менее характерны для сочетанных с ПСХ форм заболеваний [249].

Наиболее частым и грозным осложнением ВЗК при ПСХ является КРР [27, 118, 129, 252]. 10-летний кумулятивный риск развития дисплазии толстой кишки и КРР у пациентов с ВЗК/ПСХ по некоторым данным достигает 11%, что выше, чем при изолированных типах ВЗК [55]. Риск КРР остается высоким даже после перенесенной трансплантации печени [170, 171]. КРР регистрируется у 1,3–66,7% пациентов с ЯК/ПСХ [129, 186, 191]. При БК/ПСХ, в отличие от ЯК/ПСХ, не выявлено четкой ассоциации с повышенным риском развития КРР [59]. Отличительной особенностью КРР при сочетанной патологии является его проксимальное расположение в толстой кишке, в отличие от более характерной для изолированного ЯК дистальной локализации [28, 58, 73].

Вероятно, потребность в хирургическом лечении ВЗК эквивалентна при ассоциированном с ПСХ и изолированном течении ЯК и БК [28]. А в работе U. Navaneethan с соавт. (2014) [192] выявлено повышение на 12% риска колэктомии при ЯК/ПСХ в сравнении с БК/ПСХ. Отметим, что пациенты с сочетанной патологией, перенесшие хирургическое вмешательство на кишечнике, больше подвержены риску развития послеоперационных осложнений, основным из которых является поучит [28, 122]. Причины возникновения поучита в настоящее время окончательно не установлены.

При ВЗК/ПСХ, в сравнении с изолированными ЯК и БК, реже требуется назначение иммунодепрессивных препаратов, ниже и потребность в госпитализациях [131, 182]. Обычно отмечается хороший ответ на терапию препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), которые, по мнению ряда исследователей, снижают риск развития КРР у данных пациентов [46, 166, 182].

Прогноз у пациентов с сочетанной патологией ВЗК/ПСХ хуже, чем при изолированном течении ЯК и БК, средняя продолжительность жизни составляет 10–12 лет [21, 68]. Это объясняется в большей степени частым развитием онкологических осложнений, а также постоянно прогрессирующим течением ПСХ [114]. Следует отметить, что в исследованиях показан лучший прогноз при БК/ПСХ по показателям смертности, потребности в трансплантации печени, развитию онкологических осложнений в сравнении с ЯК/ПСХ [119].

Приведенные данные свидетельствуют об особенностях клинического течения ВЗК в рамках сочетанной патологии, основными из которых являются скрытое или малосимптомное течение и частое развитие онкологических осложнений. Анализ

литературы позволяет установить некоторые особенности течения ЯК, в меньшей степени БК, отличающих их как от классических форм БК, так и между собой. Необходимо проведение дальнейших исследований по изучению клинических характеристик сочетанной патологии.

1.3.2.2. Лабораторные, инструментальные и морфологические особенности воспалительных заболеваний кишечника, сочетающихся с первичным склерозирующим холангитом

У пациентов с сочетанной патологией и сохраненной функцией печени на фоне активности ВЗК наблюдаются признаки воспалительной системной реакции в анализах крови (лейкоцитоз, тромбоцитоз, ускорение СОЭ, повышение СРБ и др.) [68, 90]. В дебюте ПСХ, кроме того, отмечается холестатический биохимический профиль (повышение активности ЩФ и ГГТ), а также в ряде случаев увеличение активности сывороточных аминотрансфераз [68, 90]. Отличительной лабораторной особенностью ЯК при ПСХ, по результатам отдельных исследований, является более частое выявление эозинофилии в периферической крови [39]. Значение этого маркера в настоящий момент не установлено окончательно. Предполагается, что эозинофилия является неблагоприятным фактором, который сопровождает более тяжелое течение сочетанной патологии ЯК/ПСХ [39].

При сочетании ВЗК с ПСХ рANCA выявляется у 25–85% пациентов [24, 70, 81]. Повышенные титры рANCA наблюдаются как при изолированных типах ЯК, ПСХ, так и при их сочетанном течении [24, 70, 81, 88, 127]. При БК/ПСХ рANCA также выявляются, хотя и несколько реже [233]. По мнению некоторых авторов, рANCA, определяющиеся при ПСХ, относятся к другому подклассу антител, нежели рANCA при ЯК. F. Seibold с соавт. (1992) [218] у 83% пациентов с ЯК выявляли рANCA подкласса IgG1 и только 13% — рANCA IgG3 антитела, в то время как у половины пациентов с ПСХ выявлялись рANCA IgG3 антитела. Значение рANCA при ПСХ неизвестно. Учитывая, что антитела обнаруживаются с сопоставимой частотой при изолированных типах ПСХ и сочетании с ВЗК [24, 81, 88, 205, 233], они могут считаться признаком ЯК, но иногда рассматриваются как маркер прогноза ПСХ [152]. Не исключено, что рANCA лишь сопутствуют хроническому воспалению и не участвуют непосредственно в развитии ВЗК/ПСХ.

Таким образом, как и при изолированном течении ЯК, при ВЗК на фоне ПСХ клиничко-лабораторных маркеров недостаточно для верификации диагноза, требуется выполнение эндоскопических исследований, основным из которых является колоноскопия

(КС).

Эндоскопическая картина поражения кишечника при ПСХ имеет ряд особенностей, которые затрудняют дифференциальную диагностику между нозологическими типами и позволяют делать предположение об особом фенотипе ВЗК при сочетанной патологии.

Эндоскопическая активность ВЗК при ПСХ обычно ниже, чем при изолированных типах ЯК и БК [135, 216, 249]. Однако в исследовании J. Ø. Sørensen с соавт. (2018) [188] не выявлено различий в активности между изолированной и сочетанной с ПСХ типами БК. Наиболее распространенной формой БК при сочетанной патологии является нестриктурирующая, непенетрирующая (воспалительная), диагностируемая в 75% случаев [180, 182]. Стриктурирующая и пенетрирующая формы БК выявляются у 28% и 3% пациентов соответственно [131, 180, 227].

Одна из основных эндоскопических особенностей ВЗК при ПСХ — преобладание тотального поражения толстой кишки [54, 249, 162]. Распространенный колит выявляют у 35–95% пациентов с ЯК/ПСХ и 36,8–82,1% пациентов с БК/ПСХ [180]. Остальные формы ЯК и БК встречаются значительно реже. Так, левосторонний колит при ЯК/ПСХ диагностируется у 18%, проктит — у 1–5,5% пациентов [180].

Ретроградный илеит встречается у 16–66% пациентов с сочетанной патологией ЯК/ПСХ, достоверно чаще, чем при классической форме ЯК [249]. При БК/ПСХ илеит, как изолированный (2–5% пациентов), так и в сочетании с колитом (21,8–57,9% пациентов), встречается реже или с той же частотой, что и при изолированном течении БК [249].

Поражение верхних отделов ЖКТ при БК/ПСХ в мировой литературе описано в единичных клинических наблюдениях [119, 226].

Особенностью колита в рамках сочетанной патологии является проксимальный градиент воспаления в толстой кишке с максимальной эндоскопической и морфологической активностью в слепой и восходящей ободочной кишке [73, 135, 214]. Это является отличием от классической формы ЯК, при которой отмечается дистальное нарастание воспаления с обязательным вовлечением прямой кишки [180, 181]. Отметим, что для изолированной БК преобладание воспаления в левых отделах толстой кишки не является строго обязательным, воспаление в кишечнике может быть очаговым [8, 10, 11]. В 2013 г. D. F. Schaeffer с соавт. [216] опубликовали доклад, в котором продемонстрировали, что правостороннее поражение кишечника характерно для пациентов, клинический дебют ПСХ у которых опережает ВЗК, в противоположном случае выявляется распространенный колит. Причина доминирования правостороннего колита при ВЗК/ПСХ не уточнена. Ее объясняют возможными различиями фенотипов заболеваний, а также ролью анаэробных бактерий, участвующих в метаболизме желчных кислот при ПСХ в развитии воспаления [73].

Еще одной эндоскопической характеристикой ЯК/ПСХ является отсутствие поражения прямой кишки, обязательного для изолированного ЯК [12]. Эндоскопически интактная слизистая оболочка прямой кишки наблюдается у 5,6–66,4% пациентов с ЯК/ПСХ [249]. Не исключено, что высокая частота этого признака объясняется ранее проводимой терапией [135]. В то же время частота отсутствия поражения прямой кишки при БК/ПСХ не отличается от изолированной формы БК либо незначительно выше [11]. Тем не менее отсутствие воспаления в прямой кишке в настоящее время считается отличительной особенностью колита в рамках ассоциированной патологии [19, 68].

Специфических морфологических признаков ЯК, ассоциированного с ПСХ, не существует. Все особенности морфологической картины ЯК/ПСХ, описанные к настоящему времени, базируются на оценке активности и распространенности воспаления.

Морфологическая активность воспаления при ЯК/ПСХ чаще умеренная или выраженная [135]. Однако в исследовании К. К. Jorgensen с соавт. (2012) [136] зафиксировано расхождение эндоскопической и гистологической оценки активности заболевания — высокая морфологическая на фоне средней эндоскопической активности ВЗК.

При ЯК, протекающем в сочетании с ПСХ, обычно морфологически выявляется распространенный колит [135, 136, 249]. Аналогично эндоскопическим изменениям при гистологическом исследовании наибольшая активность воспаления с выраженной инфильтрацией, поражением крипт и снижением количества бокаловидных клеток отмечается в правых отделах толстой кишки [136].

По данным некоторых авторов эозинофильная инфильтрация в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с ЯК/ПСХ обнаруживается чаще, чем при ЯК, однако этот феномен выявляется не постоянно, а значение его мало изучено [39].

Фиброз стромы слизистой оболочки кишечника является еще одним частым признаком ЯК/ПСХ, в том числе ассоциированного с эозинофилией в периферической крови [39].

При БК, сочетанной с ПСХ, реже выявляется специфический морфологический признак БК — гранулемы [28, 131].

Таким образом, данные исследований демонстрируют ряд характерных черт ВЗК при ПСХ, отличающих их от классических форм ЯК, БК и между собой. Не ясно, являются ли они фенотипическими особенностями течения ВЗК при сочетании с ПСХ либо поражение кишечника при ПСХ является отдельной нозологической формой. Это делает необходимым проведение дальнейших научных изысканий в этой области.

1.3.3. Особенности первичного склерозирующего холангита, сочетающегося с воспалительными заболеваниями кишечника

1.3.3.1. Особенности клинических проявлений и течения первичного склерозирующего холангита, сочетающегося с воспалительными заболеваниями кишечника

Данные о характеристиках дебюта изолированного ПСХ в литературе весьма ограничены. Большинство авторов сходятся во мнении, что сочетание с ВЗК не влияет на клинический дебют и течение ПСХ [60, 163, 189]. В то же время в работе М. Rabinovitz с соавт. (1990) [201] показано, что для изолированного ПСХ более характерна манифестация клиническими признаками продвинутой стадии заболевания, такими, как желтуха, зуд, общая слабость, гепато-, спленомегалия и др., в то время как при сочетанной патологии ВЗК/ПСХ дебют чаще бессимптомный. Эта особенность, по мнению авторов [201], обусловлена поздней диагностикой изолированной формы ПСХ, связанной с длительным бессимптомным течением, а не особым фенотипом заболевания.

В работе U. Вroome с соавт. (1996) [60] не получено данных о клинических различиях в течении ПСХ с и без ВЗК.

Результаты исследований, оценивавших влияние ВЗК на прогноз ПСХ, неоднозначны. O. Fausa с соавт. (1991) [97] одними из первых высказали предположение о худшем прогнозе при сочетанной патологии, а также о возможном особом фенотипе изолированного ПСХ. Однако дальнейшие работы показали противоречивые результаты [189, 193]. Так J. H. Ngu с соавт. в 2011 г. [193] в когорте пациентов Новой Зеландии установили, что сочетание с ВЗК обуславливает ранний дебют, развитие онкологических осложнений, большую потребность в трансплантации печени и повышение смертности среди пациентов с ПСХ, однако не влияет на долгосрочный прогноз с поправкой на тяжесть заболевания печени. J. Fevery с соавт. (2016) [99] выявили лучший прогноз по показателям выживаемости и потребности в трансплантации печени у пациентов с БК/ПСХ в сравнении с больными с ЯК/ПСХ и изолированной формой ПСХ, в то время как между ЯК/ПСХ и ПСХ различий найдено не было.

По данным метаанализа J. Ong с соавт. (2018) [196], колэктомия, вероятно, не влияет на течение ПСХ. В то же время существуют работы, демонстрирующие улучшение течения и прогноза ПСХ после выполнения колэктомии [194].

После трансплантации печени наличие активного воспаления в толстой кишке может

увеличивать риск рецидива ПСХ в аллотрансплантате, при этом в отдельных исследованиях показано возможное влияние терапии глюкокортикостероидами на риск рецидива [72].

Одним из основных осложнений ПСХ, свидетельствующих о прогрессировании заболевания, является формирование доминирующей стриктуры (ДС), которая диагностируется у 10–62% пациентов с ПСХ [48, 67, 98, 115]. Развитие ДС связано с ухудшением долгосрочного прогноза ПСХ, в том числе за счет повышения риска развития ХЦК [67]. В исследовании G. Rudolph с соавт. (2010) [209] установлен более высокий риск развития ХЦК и КРР у пациентов с ДС при наличии сочетания с ВЗК [209]. У пациентов же без доминирующей стриктуры ВЗК, по-видимому, не влияли на риск развития КРР, ХЦК, потребность в трансплантации печени и выживаемость. В более позднем исследовании M. Janse с соавт. (2012) [132] в когорте из 241 голландских пациентов не получено данных о влиянии ВЗК на развитие онкологических осложнений у пациентов с ПСХ и ДС [132]. Вероятнее всего, сама по себе ДС — фактор, предрасполагающий к развитию ХЦК [68, 132].

Пациенты с изолированным ПСХ подвержены высокому риску развития онкологической патологии [105]. Заболеваемость ХЦК при ПСХ составляет 0,6%–1,5% пациентов в год, частота встречаемости 6–13% пациентов [45, 68, 98]. Большинство пациентов с ХЦК имеют сочетанную патологию ВЗК/ПСХ [45], однако влияние ВЗК на развитие ХЦК не установлено окончательно. Несколько исследований демонстрируют, что при сочетании с ВЗК кумулятивный риск появления ХЦК повышается до 0,07% [45]. Тем не менее в недавних работах, изучавших ХЦК при ПСХ, ВЗК не были идентифицированы как фактор риска заболевания [45]. Риск развития КРР у пациентов с ПСХ без ВЗК ниже, чем при сочетанной патологии [252].

Таким образом, данные, сравнивавшие течение изолированного ПСХ с ПСХ на фоне ВЗК, неоднозначны, а зачастую противоречивы, что диктует необходимость дальнейшего изучения данного вопроса.

1.3.3.2. Лабораторные, инструментальные и морфологические особенности первичного склерозирующего холангита, сочетающегося с воспалительными заболеваниями кишечника

Основным лабораторным маркером ПСХ является повышение активности щелочной фосфатазы и ГГТ [68, 90]. При этом средний уровень сывороточного билирубина и риск по шкале Мейо при ПСХ/ВЗК был ниже, чем при изолированном ПСХ [189]. Холангиографические изменения протоков при изолированном ПСХ и его сочетании с ВЗК

чаще эквивалентны [60].

В ранних исследованиях J. Ludwig с соавт. (1981) [163] не выявлено морфологических различий в поражении печени при ПСХ в зависимости от наличия ассоциации с ВЗК. Во всех группах выявлялись перидуктальный и перипортальный фиброз, пролиферация или деструкция желчных протоков, внутripеченочный холестаз и отложения меди. В дальнейшем A. Bargie с соавт. (2013) [39] при изучении биоптатов печени пациентов с ЯК/ПСХ выявили эозинофилы в составе инфильтрата желчных протоков (в 28,6% случаев) и печени (в 42,9% случаев). Активность воспаления в печени не коррелировала с наличием тканевой эозинофилии [39]. Также не выявлено корреляции между выявлением эозинофилии в биоптатах печени и кишечника при ЯК/ПСХ [39]. Авторы предположили, что выявление эозинофилии в ткани печени связано с высоким риском ассоциации с ВЗК [39].

Таким образом, данные о влиянии ассоциации с ВЗК на течение и прогноз ПСХ весьма ограничены и противоречивы.

1.3.4. Особы формы

1.3.4.1. Первичный склерозирующий холангит мелких протоков и воспалительные заболевания кишечника

Под термином «ПСХ мелких протоков» понимают особую форму ПСХ, при которой имеются типичные для ПСХ клинико-лабораторные признаки и гистологическая картина, но при холангиографии отсутствуют изменения крупных желчных протоков [90, 165]. Эту форму выявляют у 3,6–28% пациентов с ПСХ [25, 90, 255]. На сегодняшний день доподлинно не установлено, является ли ПСХ мелких протоков ранней стадией, вариантом легкого течения классической формы ПСХ или представляет собой отдельное заболевание [50].

Предположение о том, что ПСХ мелких протоков является ранней стадией классической формы ПСХ косвенно подтверждаются данными ряда работ, демонстрирующих развитие поражения крупных протоков у четверти пациентов с ПСХ мелких протоков в среднем через 8 лет после постановки диагноза [25, 50, 61, 119]. В пользу гипотезы отдельной нозологической формы свидетельствуют результаты недавно проведенного генетического исследования [187]. В нем выявлены ассоциации ПСХ мелких

протоков/ВЗК и классического ПСХ с геном HLA-B*08, а ПСХ мелких протоков без ВЗК — с HLA-DRB1*13:01 [187].

В настоящее время отсутствуют общепринятые критерии постановки диагноза ПСХ мелких протоков. Согласно рекомендациям ряда гепатологических и гастроэнтерологических ассоциаций, диагноз устанавливается при выявлении типичных признаков ПСХ при морфологическом исследовании биоптатов печени в отсутствие холангиографических изменений [7, 68, 90]. Несмотря на ранее опубликованные данные об обязательном сочетании ПСХ мелких протоков с ВЗК, сейчас считается, что отсутствие ВЗК не исключает ПСХ мелких протоков [90].

Данные о частоте выявления ВЗК при ПСХ мелких протоков неоднозначны. В исследовании U. Vroomé с соавт. (2002) [61] в когорте пациентов из Швеции не выявлено строгой ассоциации ПСХ мелких протоков с ВЗК. В то же время в североамериканских работах ВЗК обнаруживались у 50–88% пациентов с ПСХ мелких протоков [25, 50]. Отдельные работы указывают, что ПСХ мелких протоков чаще сочетается с БК (22%), чем с ЯК (6%) [50, 119].

Данных о прогнозе ПСХ мелких протоков и влиянии ВЗК на течение этой формы заболевания крайне мало в связи с низкой распространенностью патологии. Считается, что заболевание может прогрессировать до развития цирроза печени без поражения крупных протоков [50]. Развитие ХЦК, вероятно, не характерно для ПСХ мелких протоков [25, 50]. Предполагают, что пациенты с ПСХ мелких протоков в сравнении с классической формой заболевания имеют лучший прогноз по показателям выживаемости, потребности в трансплантации печени, риску развития ХЦК [25, 47, 61, 80]. Кроме того, по-видимому, пациенты с БК/ПСХ мелких протоков имеют лучший долгосрочный прогноз, чем больные с ЯК/ПСХ и изолированной формой ПСХ крупных протоков [25, 99, 255].

1.3.4.2. Первичный склерозирующий холангит с признаками аутоиммунного гепатита (перекрестный синдром) и воспалительные заболевания кишечника

В настоящее время не достигнут консенсус между специалистами в области гепатологии в отношении понятия «перекрестный синдром» между аутоиммунными заболеваниями печени.

Согласно определению Европейского общества по изучению печени (The European

Association for the Study of the Liver, EASL, 2009 г.), перекрестный синдром ПСХ/АИГ — нечетко определенные иммунные расстройства с характерными гистологическими особенностями АИГ и типичными холангиографическими признаками ПСХ [90].

В 2011 г. Международной рабочей группой по аутоиммунному гепатиту (IAIHG) [53] предложено классифицировать АИЗП только по основным диагнозам — как АИГ, ПБЦ(Х) и ПСХ/ПСХ мелких протоков, отмечая, что последние могут протекать с признаками АИГ. Согласно рекомендациям IAIHG (2011) [53], в случае перекрестного синдрома диагноз формулируется как «первичный склерозирующий холангит с признаками аутоиммунного гепатита». Такая номенклатура призвана упростить для клиницистов процесс постановки и формулировки диагноза.

Распространенность перекрестного синдрома ПСХ/АИГ составляет 1,4–17% от всех пациентов с ПСХ [21, 70, 124]. Не исключено, что истинная распространенность ПСХ/АИГ выше, поскольку не разработаны общепринятые критерии постановки диагноза ПСХ/АИГ [53, 90, 91]. IAIHG (2011) [53] предлагает обсуждать диагноз «ПСХ с признаками АИГ» при повышении сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 5 раз от верхнего предела нормы (ВПН) или Ig G более чем в 2 раза от ВПН. В исследовании А. Floreani и соавт. (2005) [102] критериями для постановки ПСХ/АИГ у пациентов с исходным диагнозом ПСХ являлись: выявление антинуклеарных антител (ANA)/антител к гладким мышцам (анти-SMA) в титре не менее 1:40; наличие в биоптате печени некрозов, розеткообразования, умеренного или тяжелого перипортального или перисептального воспаления.

Пациенты с ПСХ/АИГ, как правило, младше 25 лет [22, 70, 102]. Преимущественно детский возраст в дебюте заболевания определил появление в педиатрической практике отдельного термина для обозначения ПСХ/АИГ — «аутоиммунный склерозирующий холангит» [111, 124, 157]. Распространенность ВЗК среди пациентов с ПСХ/АИГ колеблется в широком диапазоне от 13 до 89%, при этом наиболее часто поражение кишечника классифицируется как ЯК [22, 23, 178, 248]. Этот разброс в распространенности можно объяснить не только географическими и популяционными особенностями, но и различными диагностическими подходами, а также малой распространенностью заболевания.

К лабораторным особенностям ПСХ с признаками АИГ относят более высокую активность аминотрансфераз, чем при изолированном течении холестатических заболеваний, а также выявление специфичных для АИГ антител [68, 90, 157]. Особенности гистологической картины, по сравнению с изолированным течением ПСХ, являются характерные для АИГ морфологические признаки, описанные выше в критериях А. Floreani и соавт. (2005) [102].

Вероятно, ПСХ/АИГ имеет лучший прогноз по выживаемости, чем изолированное течение ПСХ [102]. Данные о влиянии ВЗК на течение и прогноз ПСХ/АИГ практически отсутствуют.

Таким образом, данные об особенностях течения особых формами ПСХ в сочетании с ВЗК в настоящее время достаточно скудны.

Опираясь на приведенные в обзоре данные, констатируем, что в настоящее время имеется больше вопросов, чем ответов в понимании этиопатогенетических механизмов, клинического течения, прогноза и возможностей терапии ассоциированной патологии ВЗК/ПСХ. Несомненно, сочетанные заболевания ВЗК и ПСХ имеют ряд клинических, эндоскопических, морфологических характеристик, отличающих их от классических форм. Но взаимное влияние ВЗК и ПСХ на их течение и прогноз окончательно не установлено. Необходимо проведение работ, в том числе в Российской Федерации, для оценки заболеваемости, распространенности, половозрастных характеристик, особенностей течения и прогноза этих заболеваний, а также изучение возможных патогенетических путей развития заболеваний, что, несомненно, будет способствовать улучшению их диагностики и лечения.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика пациентов

В период 2013–2020 гг. нами было обследовано 117 пациентов, в том числе 62 пациента с ПСХ. Из последних 45 (72,5%) пациентов при включении в исследование имели установленный диагноз ВЗК: ЯК — 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 — у 16 (25,8%) человек. Группу сравнения составили 55 пациентов с ВЗК без поражения печени: с ЯК — 30 пациентов, с БК — 25 пациентов. Распределение пациентов по группам исследования в зависимости от диагноза, а также по полу и возрасту представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1 — Характеристика групп исследования

Группа, подгруппа		Количество пациентов, n	Женщины/ мужчины, n (%) / n (%)	Возраст				
				Средний возраст (M±m), лет	Возрастная группа *			
					1, n (%)	2, n (%)	3, n (%)	4, n (%)
ПСХ	ПСХ без ВЗК	17	9 (52,9)/ 8 (47,1)	43,6±4,8	3 (17,7)	6 (35,3)	4 (23,5)	4 (23,5)
	ВЗК/ ПСХ	45	23(51,1)/ 22(48,9)	36,2±2,4	16 (35,6)	13 (28,9)	11 (24,4)	5 (11,1)
ВЗК / ПСХ	ЯК/ ПСХ	22	9 (40,9)/ 13 (59,1)	33,5±3	8 (36,4)	7 (31,8)	5 (22,7)	2 (9,1)
	БК/ ПСХ	13	6 (46,2)/ 7 (53,8)	36,3±5	7 (53,8)	1 (7,7)	4 (30,8)	1 (7,7)
	ВЗКн /ПСХ	10	8 (80)/ 2 (20)	42,1±4,6	1 (10)	5 (50)	2 (20)	2 (20)
ВЗК	ЯК	30	12 (40)/ 18 (60)	39,6±3,6	3 (10)	16 (53,3)	8 (26,7)	3 (10)
	БК	25	17 (68)/ 8 (32)	42,5±2,9	5 (20)	7 (28)	8 (32)	5 (20)
	ВЗК (все- го)	55	29 (52,7)/ 26 (47,3)	40,9±3,2	8 (14,5)	23 (42)	16 (29)	8 (14,5)

Примечание — * — согласно классификации ВОЗ (2016 г.), где 1 — 18 – 24 года; 2 — 25 – 44 лет – молодой возраст; 3 — 45 – 59 лет – средний возраст; 4 — 60 – 75 лет – пожилой возраст. Пациенты младше 18 лет и старше 75 лет не включались в исследование.

Критерии включения в исследование:

— пациенты любого пола в возрасте 18–75 лет с установленными диагнозами ПСХ и/или ВЗК;

— подписание информированного согласия об участии в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

— возраст менее 18 лет и старше 75 лет;

— наличие лекарственной, наркотической или токсической, в том числе алкогольной, зависимости, установленной на основании анамнестических данных или выявленной на любом этапе исследования;

— другие, кроме ПСХ, заболевания печени, за исключением вариантных синдромов ПСХ/АИГ, ПСХ/ПБЦ(Х);

— сопутствующая тяжелая соматическая патология (эндокринная, сердечно-сосудистая, неврологическая, респираторная и др.) в стадии декомпенсации;

— злокачественный опухолевый процесс любой локализации (в том числе в анамнезе), кроме холангиокарциномы и неоплазии, в том числе аденокарциномы толстой кишки, выявленных в ходе исследования, до начала их лечения;

— отказ от подписания информированного согласия об участии в исследовании.

Диагноз ЯК и БК устанавливался согласно соответствующим клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации (2020) [11, 12] и Европейской организации по изучению язвенного колита и болезни Крона (ЕССО, 2016, 2017, 2018) [113, 169, 171] по совокупности данных клинической картины, результатов лабораторных, эндоскопических, гистологических и рентгенологических исследований при исключении инфекционного генеза поражения желудка и кишечника. В тех случаях, когда после проведения полного комплексного обследования невозможно было произвести дифференциальную диагностику между ЯК и БК, устанавливался диагноз ВЗКн. 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 [162] для унификации результатов, клиническая, эндоскопическая и морфологическая активность поражения кишечника в группах ВЗК/ПСХ, БК/ПСХ и ВЗКн/ПСХ оценивалась по классификациям, разработанным для ЯК [173, 246, 250]. Дополнительно проводилась оценка БК/ПСХ и БК по классификациям, разработанным для изолированного течения БК [77, 83, 121].

Диагноз ПСХ устанавливался согласно рекомендациям РГА и Российского общества по изучению печени (РОПИП, 2015) [7], Российского консенсуса по диагностике и лечению первичного склерозирующего холангита (2018) [4], а также совместных рекомендаций

(2017) Европейского общества гастроэнтерологической эндоскопии (The European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE) и Европейского общества по изучению печени (EASL) [94]. Основой для постановки диагноза являлось выявление характерных для ПСХ холангиографических признаков поражения желчных протоков при исключении других заболеваний. Пациентам с клиническими и лабораторными признаками ПСХ без холангиографических изменений выполнялось морфологическое исследование биоптатов печени и при обнаружении типичных гистологических признаков ПСХ устанавливался диагноз «ПСХ мелких протоков».

Особенностью подгруппы ВЗКн/ПСХ в нашем исследовании явилась статистически значимо меньшая продолжительность заболевания кишечника. Других различий между группами и подгруппами не выявлено.

Таблица 2.2 — Средняя продолжительность заболевания

Группа, подгруппа		Количество пациентов, n	Продолжительность заболевания, лет (M±m)	
			ВЗК	ПСХ
ПСХ	ПСХ без ВЗК	17	–	6,2±1,2
	ВЗК/ПСХ	45	7,1±1,2	4,9±0,9
	ПСХ	62	–	5,2±0,7
ВЗК/ПСХ	ЯК/ПСХ	22	8,2±1,4	5,7±1,2
	БК/ПСХ	13	9,6±2,8	4,2±1,7
	ВЗКн/ПСХ	10	1±0,3 ^{*(1,2,3,4)}	4,5±1,5
ВЗК	ЯК	30	8,5±1,3	–
	БК	25	9,3±1,2	–
	ВЗК (всего)	55	8,8±1,2	–

Примечание — * — статистически значимые различия (p<0,05). ⁽¹⁾ — при сравнении с ЯК; ⁽²⁾ — при сравнении с БК; ⁽³⁾ — при сравнении с ЯК/ПСХ; ⁽⁴⁾ — при сравнении с БК/ПСХ

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинические методы исследования

Обследование и наблюдение выполнялись как в амбулаторном, так и в стационарном режимах. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на проведение медицинского обследования.

Изучались жалобы, данные анамнезов жизни и заболевания. При сборе анамнеза

заболевания уточнялись наличие, характер появления клинических симптомов, очередность первичной манифестации заболеваний, особенности клинического течения заболеваний и изменений лабораторных показателей в дебюте, при постановке диагноза ПСХ и ВЗК. Проводился анализ протоколов инструментального исследования [КС, холангиография] при постановке диагноза ПСХ и ВЗК. Регистрировались осложнения, потребность в оперативных вмешательствах и их проведение, а также наличие сопутствующих (в том числе аутоиммунных) заболеваний. Оценивались аллергологический анамнез пациентов, данные об исключении глистных, паразитарных, грибковых, клостридиальных инфекций, лямблиоза, целиакии.

При сборе семейного анамнеза определялась наследственная предрасположенность к различным заболеваниям, в том числе к болезням желудочно-кишечного тракта, особое внимание уделялось наличию у близких родственников ВЗК, а также других аутоиммунных и иммунозависимых заболеваний.

Интенсивность зуда оценивалась при помощи визуальной аналоговой шкалы (от 0 до 10 баллов). Результаты интерпретировались следующим образом: отсутствие зуда — 0 баллов, слабый зуд — 1–3 балла, умеренный — 4–7 балла, выраженный — 8–10 баллов.

Оценивались данные социального анамнеза (профессия, профессиональные вредности). Учитывали наличие хронических интоксикаций (табакокурение), а также постоянный или курсовой прием лекарственных препаратов.

У женщин дополнительно изучались гинекологический и акушерский анамнезы.

Физикальные исследования выполнялись согласно классическим принципам пропедевтики внутренних болезней.

Тяжесть текущей клинической атаки ЯК оценивалась с помощью «Простого клинического индекса активности колита» (Simple clinical colitis activity index, SCCAI [250], (таблица 2.3). При клинической оценке тяжести БК использовался индекс Харви-Брэдшоу (1980) [121] (таблица 2.4).

Таблица 2.3 — Простой клинический индекс активности колита (Simple clinical colitis activity index, SCCAI) [250]

Критерии	Тяжесть	Баллы
Частота дефекаций днем	1–3	0
	4–6	1
	7–9	2
	>9	3
Частота дефекаций ночью	1–3	1
	4–6	2

Продолжение таблицы 2.3

Критерии	Тяжесть	Баллы
Срочность дефекации	срочная	1
	немедленная	2
	недержание кала	3
Кровь в стуле	следы	1
	иногда обильная	2
	часто обильная	3
Общее самочувствие	хорошее	0
	немного ниже среднего	1
	плохое	2
	очень плохое	3
	ужасное	4
Внекишечные проявления, осложнения	кожа, глаза, суставы, рот, перианальные поражения и др.	по 1 баллу за каждое проявление
<p>Примечания</p> <p>1 Активность оценивается, как сумма дескрипторов от 0 до 19, менее 2 баллов — клиническая ремиссия.</p> <p>2 Для унификации результатов в исследовании сумма дескрипторов 3–4 балла интерпретировалась, как легкая клиническая атака ЯК, 5–7 баллов – умеренная и более 8 баллов – тяжелая.</p>		

Таблица 2.4 — Индекс Харви – Брэдшоу (1980) [121]

Критерий	Тяжесть	Баллы
Общее самочувствие	Хорошее	0
	немного ниже среднего	1
	плохое	2
	очень плохое	3
	ужасное	4
Боль в животе	Нет	0
	слабая	1
	умеренная	2
	сильная	3
Диарея		1 балл за каждый жидкий стул в сутки
Инфильтрат брюшной полости	Нет	0
	наличие сомнительно	1
	наличие	2
	наличие при напряжении мышц брюшного пресса	3
Осложнения	артралгия, увеит, узловатая эритема, гангренозная пиодермия, афтозный стоматит, анальная трещина, новый свищ или абсцесс	по 1 баллу за каждое осложнение
<p>Примечание — Активность оценивается, как сумма дескрипторов: менее 4 баллов – ремиссия; 5–6 баллов – легкая атака; 7–8 баллов – среднетяжелая атака; более 9 баллов – тяжелая атака.</p>		

2.2.2. Лабораторные методы исследования

Определение лабораторных показателей проводилось в клинико-диагностической (заведующая лабораторией Н. В. Скоробогатова) и иммунологической (заведующая лабораторией Г. И. Улейская) лабораториях СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» г. Санкт-Петербурга и в лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава РФ (заведующий лабораторией канд. мед. наук С. В. Лапин).

Забор крови для клинического анализа крови и биохимических исследований производили в утренние часы путем венепункции локтевой вены после 12-часового голодания. После проведения центрифугирования в сыворотке крови по общепринятым методикам определялись показатели гемограммы, активность ферментных маркеров холестаза [ЩФ, ГГТ], цитолиза [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, а также международное нормализованное отношение (МНО). Определение СОЭ проводилось методом Панченкова.

Иммуноглобулины (Ig) M, G, G4 определялись методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем Ig G-ИФА-Бест-стрип, Ig M-ИФА-Бест-стрип, IgG4-аллергоскрин-ИФА-Бест (производитель «Вектор-Бест», Россия).

Проводилось определение аутоантител, характерных для ВЗК и АИЗП. Для выявления ANA и ANCA использовался метод непрямой реакции иммунофлюоресценции (нРИФ) в оригинальной модификации (с использованием в качестве субстрата клетки перевиваемой клеточной линии аденокарциномы гортани человека HEp-2 и нейтрофильных лейкоцитов здорового донора соответственно) с определением титра аутоантител. Для выявления anti-SMA, AMA, anti-LKM-1 использовался метод нРИФ на криосрезах комбинации тканей крысы — желудка, почки и печени. Определение ASCA IgA и ASCA IgG проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием реагентов ORGENTEC ASCA IgG/IgA (Германия).

У пациентов с ПСХ определялись сывороточные онкомаркеры: углеводный антиген 19-9 (CA19-9) и раково-эмбриональный антиген (РЭА) методом ИФА (тест-системы РЭА-ИФА-БЕСТ, АФП-ИФА-БЕСТ, СА 19-9-ИФА-БЕСТ, производитель «Вектор-Бест», Россия).

2.2.3. Инструментальные методы

При включении в исследование пациентам выполнялась КС. Подготовка к КС проводилась согласно Клиническим рекомендациям Российского эндоскопического общества (РЭндО, 2017). КС выполнялась в эндоскопическом отделении СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» г. Санкт-Петербурга (заведующая отделением Е. А. Маркова).

Пациентам выполнялась внутривенная анестезия препаратом пропофол в индивидуально подобранной дозе врачом анестезиологом-реаниматологом. Эндоскоп («Evis Exera II Olympus CV-180», Япония) через отверстие анального канала вводился в просвет прямой кишки, при умеренной подаче воздуха осматривалась вся толстая и не менее 15 с подвздошной кишки. Во время исследования оценивались состояние слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки, локализация, распространенность и характер патологического процесса. Дифференциальная диагностика между ЯК и БК производилась на основании положений совместного руководства ECCO и Европейского общества желудочно-кишечной и абдоминальной радиологии (ESGAR) по диагностике ВЗК (2018) [169]. Типичными эндоскопическими признаками считались: для ЯК — наличие непрерывного, сливного воспаления ободочной кишки с четкой границей воспаления и вовлечением прямой кишки, для БК — выявление стриктур, свищей и перианальной участи, фокального или фрагментарного характера поражения кишечника с глубокими линейными язвами, множественными афтами [6, 169]. Под термином «щажение прямой кишки» мы понимали отсутствие эндоскопических признаков активного воспаления в прямой кишке. Ретроградный илеит был определен как эндоскопические (и морфологические) признаки воспаления в слизистой оболочке подвздошной кишки у пациентов с ЯК при отсутствии данных за БК. Во время эндоскопического исследования (вне зависимости от наличия или отсутствия визуальных патологических изменений) проводился забор не менее двух биоптатов слизистой оболочки из каждого отдела кишечника: терминального отдела подвздошной кишки, правого (слепая, восходящая, правая половина ободочной) и левого (левая половина ободочной, нисходящая, сигмовидная) фланга толстой кишки, прямой кишки.

Поскольку ни один из эндоскопических признаков не является специфичным для ЯК и БК [169], окончательный диагноз устанавливался по совокупности клинико-лабораторных, эндоскопических, морфологических данных. При анализе эндоскопической картины учитывалась ранее проводимая терапия.

Для оценки эндоскопической активности ЯК использовался «Эндоскопический

индекс активности язвенного колита» (The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity, UCEIS) (таблица 2.5) [246]. Эндоскопическая активность БК оценивалась при помощи «Простого эндоскопического индекса болезни Крона» (The Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, SES-CD) [77] (таблица 2.6).

Таблица 2.5 — Эндоскопический индекс активности язвенного колита (The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity, UCEIS) [246]

Критерии*	Опорные точки шкалы Лайгерта	Определение
Сосудистый рисунок	нормальный (0)	нормальный сосудистый рисунок с четко определенным древовидным разветвлением капилляров или смазанный рисунок в области окончания капилляров или их отсутствие
	очаговая облитерация (1)	очаговая облитерация сосудистого рисунка
	облитерированный (2)	полная облитерация сосудистого рисунка
Кровотечение	отсутствует (0)	нет видимой кровоточивости
	слизистое (1)	отдельные вкрапления или прожилки коагулированной крови на поверхности слизистой оболочки, которые могут быть смыты
	легкое просветное (2)	небольшое количество свободной крови в просвете
	умеренное и выраженное просветное (3)	цельная кровь в просвете кишки, или видимое выделение крови из слизистой оболочки после отмывания кишки, или видимое выделение крови из геморрагической слизистой оболочки
Эрозии и язвы	отсутствует (0)	нормальная слизистая оболочка
	эрозии (1)	малые (≤ 5 мм) дефекты слизистой оболочки с плоскими краями
	поверхностные язвы (2)	большие (> 5 мм) дефекты, местами покрытые фибрином поверхностные язвы
	глубокие язвы (3)	более глубокие язвы с подрывными и возвышающимися краями
<p>Примечания</p> <p>1 Активность оценивается в участке с наиболее тяжелым поражением, как сумма дескрипторов от 0 до 8</p> <p>2 Для унификации результатов в исследовании при подсчете баллов согласно UCEIS дополнительно были выделены: ремиссия (0 баллов), легкая (1–2 балла), средняя (3–5 баллов) и тяжелая (6–8 баллов) степень эндоскопической активности.</p>		

Таблица 2.6 — Простой эндоскопический индекс болезни Крона (The Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, SES-CD) [77]

Критерии	Баллы			
	0	1	2	3
Размер язвы	Нет	афтозные язвы <0,5 см	крупные язвы 0,5—2 см	очень крупные язвы > 2 см
Поверхность СО с изъязвлениями	Нет	<10%	10–30%	>30%

Продолжение таблицы 2.6

Критерии	Баллы			
	0	1	2	3
Протяженность СО с другими повреждениями	нет	<50%	50–70%	>75%
Наличие сужений кишки	нет	единичное, проходимое для эндоскопа	множественные, проходимые для эндоскопа	непроходимые для эндоскопа
Примечания 1 Активность оценивается, как сумма дескрипторов во всех исследуемых отделах: ремиссия — 0–2 балла, легкое воспаление — 3–6 баллов, умеренное воспаление — 7–16 баллов и тяжелое воспаление — более 16. 2 СО — слизистая оболочка				

Для оценки протяженности эндоскопического поражения подвздошной, толстой кишки использовалась Монреальская классификация для ЯК (таблица 2.7).

Таблица 2.7 — Монреальская классификация язвенного колита по локализации поражения [224]

Диагноз	Протяженность поражения
Проктит	Поражение прямой кишки
Левосторонний колит	До левого изгиба толстой кишки, включая ректосигмоидит
Тотальный (распространенный) колит	Включает тотальное поражение толстой кишки, а также субтотальный колит и тотальный колит с илеитом

Дополнительно изолированная и сочетанная с ПСХ форма БК была оценена по Монреальской классификации для БК, в которой выделяют терминальный илеит (L1) — болезнь ограничена терминальным отделом подвздошной кишки или илеоцекальной областью (с вовлечением или без вовлечения в процесс слепой кишки); колит (L2) — любая локализация воспалительного очага в толстой кишке между слепой кишкой и анальным сфинктером, без вовлечения тонкой кишки или верхнего отдела ЖКТ; илеоколит (L3) — терминальный илеит (с вовлечением или без вовлечения слепой кишки) в сочетании с одним или несколькими очагами воспаления между слепой кишкой и анальным сфинктером; верхний отдел ЖКТ (L4) — поражение проксимальнее терминального отдела (исключая полость рта) [224].

Пациентам группы исследования для оценки состояния билиарного тракта выполнялась МРХПГ на аппарате Optima 360 с магнитным полем индуктивностью 1,5 Теслы.

Холангиография проводилась в МДЦ «Рэмси Диагностика» Санкт-Петербурга (врач-рентгенолог, канд. мед. наук Т. В. Савельева). Диагностическими признаками ПСХ

считались единичные или множественные диффузные мультифокальные кольцевидные стриктуры, чередующиеся с участками нормальных или расширенных протоков; короткие тяжёобразные стриктуры; дивертикулоподобные мешотчатые выпячивания.

Холангиографические изменения протоков оценивались по Амстердамской классификации (таблица 2.8) [199].

Таблица 2.8 — Амстердамская классификация (2010) холангиографических изменений протоков при ПСХ [199]

Стадия	Холангиографические изменения
Внутрипеченочные протоки	
0	нет видимых изменений
I	несколько стриктур; нормальный калибр желчных протоков или минимальная дилатация
II	несколько стриктур, мешотчатые дилатации, снижение ветвления протоков
III	контрастом заполняются только центральные протоки, несмотря на достаточное давление наполнения
Внепеченочные протоки	
0	нет видимых изменений
I	незначительная неровность контура протоков; нет стриктур
II	сегментные стриктуры
III	стриктуры почти по всей длине протока
IV	крайне нерегулярный просвет протока; дивертикулы; выпячивания

При наличии показаний (необходимость биопсии желчных протоков при подозрении на ХЦК, потребность в эндоскопическом лечении и т. п.) пациенты направлялись на эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ).

2.2.4. Пункционная биопсия печени

Пункционная биопсия печени была выполнена 39 пациентам с ПСХ (в том числе 26 пациентам с ВЗК/ПСХ) в стационарных условиях в СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31». Образец ткани получали при помощи иглы Менгини 17G/1,4 мм Herafix Luer Lock (B. Braun, Германия) путем чрезкожной пункции печени, выполнявшейся в 9–10-е межреберье справа между передней и средней подмышечными линиями после местной анестезии 2%-ным раствором новокаина. Полученный образец ткани печени фиксировали в 10%-ном нейтральном растворе формалина. После процедуры на место пункции накладывали стерильную повязку, прикладывали охлаждающий пакет не менее чем на 2 часа, пациент в течение 4 часов находился под наблюдением врача с соблюдением постельного режима.

2.2.5. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов печени, кишечника

Морфологическое, в том числе иммуногистохимическое, исследование проводилось в отделе тканевых и патоморфологических методов исследования ФГБУ НИИДИ ФМБА России (руководитель д-р мед. наук В. Е. Карев).

Биоптаты, полученные при пункционной биопсии печени и КС, в течение 24 часов фиксировали в растворе формалина. После этого проводили по спиртам возрастающей концентрации и заливали в парафин. Использовались срезы толщиной 5 мкм, которые окрашивали обзорными гистологическими красителями: гематоксилин и эозин, пикрофуксин по Ван-Гизону или трихром по Массону. Гистологическая оценка материала осуществлялась под общим увеличением $\times 400$ с помощью светооптического микроскопа Zeiss Axio Scope A1.

Для морфологической диагностики ЯК и БК использовались критерии, изложенные в Европейском консенсусе по гистопатологии воспалительных заболеваний кишечника (2013) [170] и в совместном руководстве ECCO и ESGAR по диагностике ВЗК (2018) [169].

Для морфологической оценки активности атаки ВЗК, ассоциированных с ПСХ и ЯК, использовался гистологический индекс Нэнси (Nancy histological index, далее ГИН) [173] (рисунок 2.1).



Рисунок 2.1—Гистологический индекс Нэнси [173]

Примечание — Острый воспалительный инфильтрат — наличие нейтрофилов в собственной пластинке слизистой оболочки и/или эпителии кишечника [173]. Хронический воспалительный инфильтрат — наличие лимфоцитов, плазмочитов и/или эозинофилов в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника [173].

Для оценки гистологической активности БК использовалась классификация, предложенная в 1998 г. R. Geert D'Haens с соавт. (таблица 2.9) [83].

Таблица 2.9 — Шкала оценки морфологической активности болезни Крона (R. Geert D'Haens с соавт., 1998 г.) [83]

Критерии	Значение
Эпителиальные повреждение	отсутствуют (0)
	очаговое поражение (1)
	распространенное поражение (2)
Нарушение архитектоники	отсутствуют (0)
	нарушена умеренно, <50% (1)
	нарушена выражено, > 50% (2)
Мононуклеарная инфильтрация в собственной пластинке слизистой оболочки	отсутствуют (0)
	умеренная (1)
	выраженная (2)
Полиморфноклеточная инфильтрация в собственной пластинке слизистой оболочки	отсутствуют (0)
	умеренная (1)
	выраженная (2)
Полиморфноядерные клетки эпителия	поверхностный эпителий (1)
	криптиты (2)
	крипт-абсцессы (3)
Наличие эрозии и / или язв	нет (0)
	да (1)
Наличие гранулем	нет (0)
	да (1)
Количество биоптатов с патологией	0 из 6 (0)
	≤33%, 1 или 2 из 6 (1)
	33% — 66%, 3 или 4 из 6 (2)
	> 66%, 5 или 6 из 6 (3)
Примечание — Для унификации результатов в исследовании сумма дескрипторов менее 2 баллов интерпретировалась, как ремиссия, 3–4 балла – легкая атака БК, 5–7 балла – умеренная, более 8 баллов – тяжелая.	

При гистологическом исследовании образцов печеночной ткани признаком ПСХ считалось обнаружение концентрического перидуктулярного фиброза [37], а при его отсутствии как косвенные признаки рассматривались: дуктопения; дегенерация билиарного эпителия, ассоциированная с мононуклеарной инфильтрацией; повреждения пограничной пластинки (при отсутствии розеткообразования); хроническое лобулярное воспаление и гиперплазия клеток Купфера [37].

Определение стадии заболевания в гистологических препаратах производилось по системе, предложенной J. Ludwig в 1989 г. (таблица 2.10) [164].

Таблица 2.10 — Гистологическая классификация ПСХ по стадиям (J. Ludwig, 1989 г.) [164]

Стадия	Морфологические изменения
I (портальная)	воспаление и изменения желчных протоков, ограниченные портальными
II (перипортальная)	перипортальное воспаление, фиброз, пролиферация дуктул
III (септальная)	септальный фиброз, мостовидные некрозы гепатоцитов
IV (цирротическая)	билиарный цирроз

Стадии фиброза и некровоспалительная активность патологического процесса в печени определялись также по классификации METAVIR (таблица 2.11, 2.12) [42]. Хотя система METAVIR исходно разработана для вирусного гепатита С, а в дальнейшем рекомендована для оценки других гепатитов, возможность применения данной классификации для дополнительной оценки морфологических изменений при ПСХ доказана ранее [42].

Таблица 2.11 — Стадии гистологической активности (А) по шкале METAVIR [42]

Активность (А)	Ступенчатые некрозы	Внутридольковые некрозы
— А 0	0 (отсутствуют)	0 (отсутствуют)
— А 1		1 (умеренные)
— А 2		2 (выраженные)
— А 1	1 (минимальные)	0, 1
— А 2		2
— А 2	2 (умеренные)	0,1
— А 3		2
— А 3	3 (выраженные)	0,1,2

Примечание — Внутридольковые некрозы: 0 – отсутствуют; 1 – умеренные; 2 – выраженные. Активность: А0 – нет активности, А1 – легкая активность; А2 – умеренная активность; А3 – выраженная активность.

Таблица 2.12 — Стадии фиброза печени (F) по шкале METAVIR [42]

Стадия фиброза (F)	Характеристика
F0	портальный фиброз отсутствует
F1	портальный фиброз без формирования септ
F2	портальный фиброз с единичными септами
F3	многочисленные септы без цирроза
F4	Цирроз

Иммуногистохимическое исследование выполнялось в 17 биоптатах печени (в том числе в 9 образцах со стадией цирроза печени) и в 18 биоптатах слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки пациентов с ПСХ, из которых 11 образцов с активной формой ВЗК (6 — с ГИН III и 5 — с ГИН IV). Также иммуногистохимическое исследование

выполнено в биоптатах кишечной слизистой оболочки у 24 пациентов группы контроля с активным ВЗК, из них у 14 пациентов с ЯК (5 — с ГИН III; 9 — с ГИН IV) и у 10 пациентов с БК (6 — с умеренной и 4 — тяжелой степени по шкале R. Geert D'Haens с соавт., 1998 г.).

При иммуногистоморфологическом исследовании выполнялась оценка экспрессии CD68 и TGF- β 1 в непаренхиматозных клетках печени и слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки. В данной работе применялись моноклональные мышиные антитела к CD68 и TGF- β 1 (Novocastra Lab, Великобритания) и система EnVision (DAKO, Германия). Они использовались в соответствии с методиками, рекомендованными производителями; оптически плотной меткой являлся 3,3'-диаминобензидин (3,3'-diaminobenzidine, DAB). Подсчет экспрессии CD68 осуществлялся посредством вычисления среднего содержания CD68-позитивных клеток в паренхиме печени, строме портальных трактов и слизистой оболочки тонкой и толстой кишки. Количественный подсчет экспрессии TGF- β 1 CD68-позитивными макрофагами осуществлялся путем определения процентного отношения TGF- β ⁺-непаренхиматозных клеток относительно всех CD68⁺-макрофагов. Подсчет каждого маркера производился в 1 мм² в 5 полях зрения.

2.3. Методы статистической обработки

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере при помощи свободного программного обеспечения R и RStudio (RStudio Inc.). Использовались стандартные методы параметрической и непараметрической статистики. Распределение признаков в выборках описывалось как среднее значение (M), стандартное отклонение (SD) и величина средней ошибки (m).

Для анализа переменных применялись: для качественных — χ^2 -критерий Пирсона, для количественных — t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна — Уитни. Для малых групп использовали поправку Йетса. Для выборок, число наблюдений в которых не превышало 5, использовался биномиальный тест. Для того чтобы выявить зависимости между двумя переменными величинами, оценивали 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. Для этого была создана база данных, включавшая 173 количественных и качественных переменных (приложение А): гендерные, возрастные характеристики, длительность заболевания, наличие и вид сопутствующих заболеваний, лабораторные показатели и другие признаки. Для установленных предикторов проверялись

коллинеарность и взаимодействие при помощи методов корреляционного анализа. Рассчитывались отношение шансов (ОШ) и его 95%-ный доверительный интервал (ДИ). Относительный вклад выявленных предикторов выражали величиной статистики Вальда χ^2 и стандартизированного коэффициента регрессии β .

Критическим уровнем значимости при проверке статистической гипотезы был определен $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Анализ анамнестических и клинических данных

3.1.1 Результаты оценки анамнестических данных

В результате ретроспективной оценки данных и проведенного обследования поражение кишечника было выявлено у 47 (75,8%, $p < 0,05$) пациентов с ПСХ, из которых ЯК диагностирован у 22 (46,8%), БК – у 15 (31,9%), ВЗКн – у 10 (21,3%) человек.

Анализ сроков постановки диагноза представлен в таблице 3.1.

Таблица 3.1 — Сроки постановки диагнозов ВЗК и ПСХ

Группы, подгруппы		N, чел.	Средние сроки постановки диагноза, лет (M±m)	
			ВЗК	ПСХ
ПСХ	ПСХ без ВЗК	15	–	4,5±1,2
	ВЗК/ПСХ	47	3,3±1	3,9±0,7
	ПСХ	62	3,3±1	4,1±0,6
ВЗК/ПСХ	ЯК/ПСХ	22	1,6±0,7	4,3±1
	БК/ПСХ	15	7,7±2,8 * ^{(1), (2)}	3,6±1,7
	ВЗКн/ПСХ	10	0,4±0,2	3,6±1,2
ВЗК	ЯК	30	3,7±0,8 * ⁽²⁾	–
	БК	25	5,7±1,3	–
	ВЗК (всего)	55	4,6±1	–

Примечание — * — статистически значимые различия ($p < 0,05$). ⁽¹⁾ — при сравнении с ВЗКн/ПСХ; ⁽²⁾ — при сравнении с ЯК/ПСХ

У 21 (44,7%) пациента заболевание манифестировало симптомокомплексом ПСХ, у 26 (55,3%) пациентов – ВЗК (рисунок 3.1).

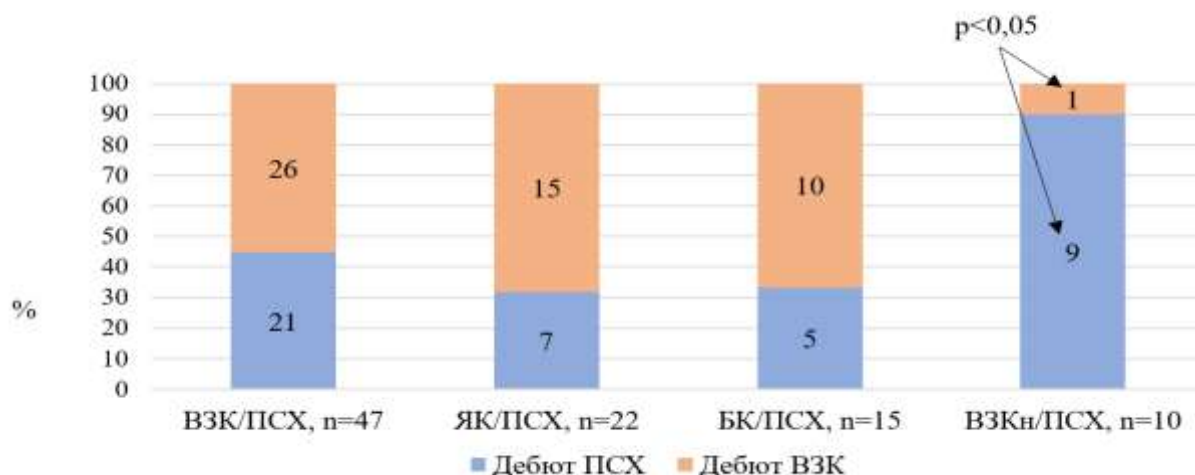


Рисунок 3.1 — Очередность клинического дебюта ВЗК/ПСХ в зависимости от нозологической формы заболевания кишечника.

При ВЗКн/ПСХ сочетанная патология в большинстве случаев манифестировала признаками ПСХ ($p < 0,05$, рисунок 3.1).

Стоит отметить, что при ретроспективном анализе у 12 из 26 (46,2%) пациентов с исходным дебютом ВЗК до диагностирования ПСХ выявлено повышение маркеров холестаза при отсутствии клинических признаков гепатобилиарной патологии (рисунок 3.2).

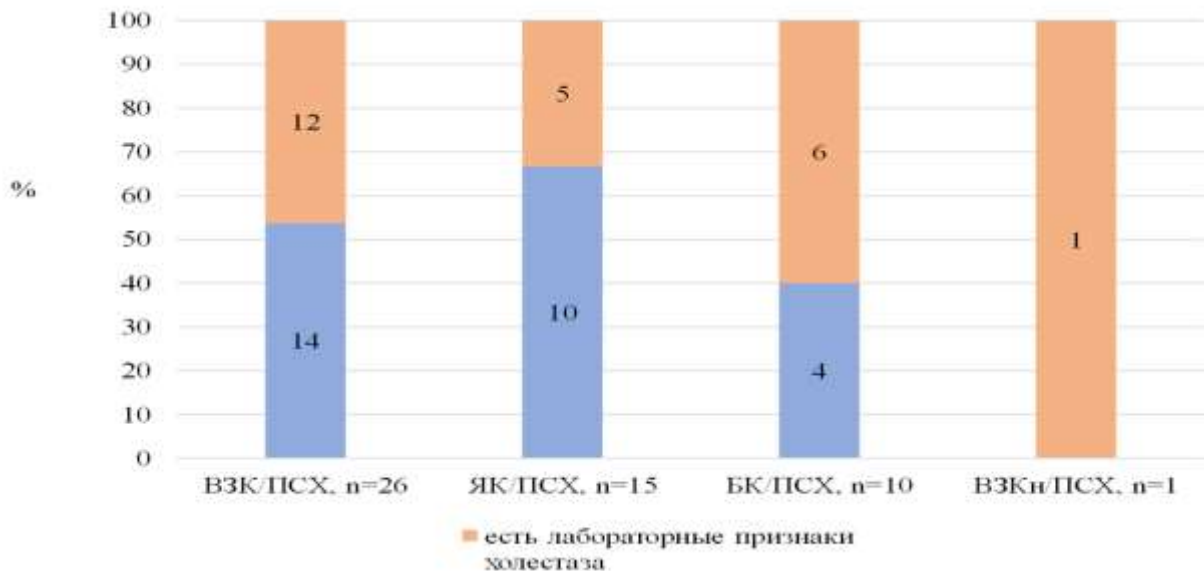


Рисунок 3.2 — Частота ретроспективного выявления маркеров холестаза в дебюте ВЗК

Гендерный состав групп при включении в исследования представлен в таблице 2.1 главы 2. В целом ПСХ наблюдался практически одинаково часто у мужчин и женщин (30 и 32 человек, соответственно). После проведения обследования отношение мужчины : женщины составило 1:1,1 – при ПСХ без ВЗК и 1:1 – при ВЗК/ПСХ (1:0,7 – при ЯК/ПСХ, 1:0,9 – при БК/ПСХ, 1:4 – при ВЗКн/ПСХ). Статистически значимых различий при анализе гендерных характеристик выявлено не было.

Возраст пациентов при первичной клинической манифестации изучаемых заболеваний представлен в таблице 3.2.

Таблица 3.2 — Средний возраст пациентов при первичной клинической манифестации ПСХ и ВЗК

Группы, подгруппы		N, чел.	Возраст (годы, $M \pm m$)	
			при дебюте ВЗК	при дебюте ПСХ
ПСХ	ПСХ	62	–	$32,2 \pm 2,3$
	ПСХ без ВЗК	15	–	$37,4 \pm 5,4$
	ВЗК/ПСХ	47	$28,4 \pm 2,5$	$30,6 \pm 2,5 *^{(2)}$
ВЗК/ПСХ	ЯК/ПСХ	22	$25 \pm 3,1 *^{(1)}$	$27,6 \pm 3,2 *^{(1)}$
	БК/ПСХ	15	$24,9 \pm 4,7 *^{(1)}$	$30,3 \pm 5,3$

Продолжение таблицы 3.2

Группы, подгруппы		N, чел.	Возраст (годы, M±m)	
			при дебюте ВЗК	при дебюте ПСХ
	ВЗКн/ПСХ	10	41,1±4,8	37,5±4,8
ВЗК	ЯК	30	31,2±3,6	–
	БК	25	33,3±4,5	–
	ВЗК (всего)	55	32,1±4,3	–
Примечание — Статистически значимые различия с группами: * — p<0,05. ⁽¹⁾ — при сравнении с ВЗКн/ПСХ; ⁽²⁾ — при сравнении с ПСХ без ВЗК				

Установлено, что клинико-лабораторный дебют ПСХ при сочетанной патологии ВЗК/ПСХ происходил в более молодом возрасте, чем при изолированном течении заболевания печени (30,6±2,5 лет против 37,4±5,4 года, соответственно, p<0,05). При сравнении возраста пациентов с различными типами ВЗК в клиническом дебюте ПСХ установлено, что пациенты с ЯК/ПСХ были моложе пациентов с ВЗКн/ПСХ (27,6±3,2 года против 37,5±4,8 года, p<0,05). В клиническом дебюте ВЗК пациенты с ЯК/ПСХ (25±3,1 года) и БК/ПСХ (24,9±4,7 года) были моложе пациентов с ВЗКн/ПСХ (41,1±4,8 года, p<0,05).

3.1.1.1 Результаты оценки потенциальных триггерных и наследственных факторов

Нами были проанализированы потенциальные триггерные и наследственные факторы развития ВЗК и ПСХ (табл 3.3).

Таблица 3.3 — Потенциальные триггерные и наследственные факторы

Группа	Подгруппа	N, пациентов	Триггерный фактор			Наследственность	
			Курение		Аппендэктомия, n (%)	по заболеваниям печени, n (%)	по ВЗК, n (%)
			в анамнезе, n (%)	Продолжающееся, n (%)			
ПСХ	ПСХ	62	5 (8,1)	1(1,6)	4 (6,5)	2 (3,2)	1 (1,6)
	ПСХ без ВЗК	15	0	0	0	1 (6,7)	1 (6,7)
	ВЗК/ПСХ	47	5 (11,6)	1 (2,3)	4 (8,5)	1(2,3)	0
ВЗК/ПСХ	ЯК/ПСХ	22	2 (9)	0	1 (4,5)	0	0
	БК/ПСХ	15	2 (13,3)	1(6,7)	3 (20)	0	0
	ВЗКн/ПСХ	10	1 (10)	0	0	1 (10)	0
ВЗК	ЯК	30	11 (36,7) * ⁽²⁾	0	0	0	3 (10)
	БК	22	7 (28)	1 (4)	3 (12)	0	3 (12)

Продолжение таблицы 3.3

Группа	Подгруппа	N, пациентов	Триггерный фактор			Наследственность	
			Курение		Аппендэктомия, n (%)	по заболеваниям печени, n (%)	по ВЗК, n (%)
			в анамнезе, n (%)	Продолжающееся, n (%)			
	ВЗК (всего)	52	18 (34,6) * ⁽¹⁾	1 (1,9)	3 (5,8)	0	6 (11,3) * ⁽¹⁾

Примечание — Статистически значимые различия с группами: * — $p < 0,05$.⁽¹⁾ — при сравнении с ВЗК/ПСХ; ⁽²⁾ — при сравнении с ЯК/ПСХ;

Для пациентов с изолированным течением ВЗК более характерно частое табакокурение (в анамнезе, до постановки диагноза) (34,6% и 11,6% пациентов при ВЗК/ПСХ, соответственно, $p < 0,05$), в том числе с ЯК (36,7% и 9% пациентов при ЯК/ПСХ, $p < 0,05$). Для изолированного течения ВЗК характерно наличие наследственной предрасположенности к ЯК и БК (11,3% и 0% – с ВЗК/ПСХ, $p < 0,05$).

3.1.1.2 Результаты оценки выявляемости отдельных сопутствующих заболеваний

Рассмотрим сопутствующую ПСХ патологию. Частота встречаемости различных сопутствующих заболеваний у пациентов с ПСХ приведена в таблице 3.4.

Таблица 3.4 — Частота встречаемости отдельных сопутствующих заболеваний

Сопутствующие заболевания	Группа, подгруппа								
	ПСХ			ВЗК/ПСХ			ВЗК		
	ПСХ без ВЗК, n (%)	ВЗК/ПСХ, n (%)	ПСХ, n (%)	ЯК/ПСХ, n (%)	БК/ПСХ, n (%)	ВЗКн/ПСХ, n (%)	ВЗК (всего), n (%)	ЯК, n (%)	БК, n (%)
	N=15	N=47	N=62	N=22	N=15	N=10	N=55	N=30	N=25
Аутоиммунные и иммунозависимые заболевания (кроме ВЗК):	3 (20)	20 (42,6) * ⁽³⁾	23 (37,1)	8 (36,4) * ⁽²⁾	9 (60) * ⁽¹⁾	3 (30)	4 (7,3)	2 (6,7)	2 (8)
— аутоиммунный гепатит	3 (20)	13 (27,7)	16 (25,8)	6 (27,3)	6 (40)	1 (10)	0	0	0
— аутоиммунный тиреоидит	0	6 (12,8)	6 (9,7)	2 (9,1)	2 (13,3)	2 (20)	4 (7,3)	2 (6,7)	2 (13,3)

Продолжение таблицы 3.4

Сопутствующие заболевания	Группа, подгруппа								
	ПСХ			ВЗК/ПСХ			ВЗК		
	ПСХ без ВЗК, n (%)	ВЗК/ПСХ, n (%)	ПСХ, n (%)	ЯК/ПСХ, n (%)	БК/ПСХ, n (%)	ВЗКн / ПСХ, n (%)	ВЗК (всего), n (%)	ЯК, n (%)	БК, n (%)
	N=15	N=47	N=62	N=22	N=15	N=10	N=55	N=30	N=25
— первичный билиарный цирроз (холангит)	0	1 (2,1)	1 (1,6)	0	1 (6,7)	0	0	0	0
Хронический панкреатит	3 (20)	11 (23,4)	14 (22,6)	3 (13,6)	4 (26,7)	4 (40)	11 (20)	6 (20)	5 (20)
Желчнокаменная болезнь	3 (20)	3 (6,4)	6 (9,7)	0	1 (6,7)	2 (20)	4 (7,3)	2 (6,7)	2 (13,3)
Примечание — * — статистически значимые различия с группами ($p < 0,05$). ⁽¹⁾ — при сравнении с БК; ⁽²⁾ — при сравнении с ЯК; ⁽³⁾ — при сравнении с ВЗК									

Установлено, что наиболее часто пациенты с ПСХ страдали иммуноопосредованной патологией (не ВЗК) (в 37,1% случаев) и хроническим панкреатитом (22,6%). Аутоиммунная и иммунозависимая патология при ВЗК/ПСХ диагностировалась чаще, чем при изолированном течении ВЗК (42,6% и 7,3% пациентов соответственно, $p < 0,05$). А при ЯК/ПСХ и БК/ПСХ чаще, чем при изолированных типах ЯК и БК (таблица 3.4; 36,4% и 6,7% и 60% и 8% соответственно, $p < 0,05$).

3.1.1.3 Результаты оценки частоты выполнения основных видов хирургического лечения

В таблице 3.5 подробно представлены оперативные вмешательства на желудочно-кишечном тракте, которые выполнялись обследованным пациентам до их включения в исследование.

Таблица 3.5 — Частота выполнения основных видов хирургического лечения

Оперативное вмешательство	Группа, подгруппа								
	ПСХ			ВЗК/ПСХ			ВЗК		
	ПСХ без ВЗК, n (%)	ВЗК/ПСХ, n (%)	ПСХ, n (%)	ЯК/ПСХ, n (%)	БК/ПСХ, n (%)	ВЗКн/ПСХ, n (%)	ВЗК (всего), n (%)	ЯК, n (%)	БК, n (%)
	N=15	N=47	N=62	N=22	N=15	N=10	N=55	N=30	N=25
Операции на кишечнике									

Продолжение таблицы 3.5

Оперативное вмешательство	Группа, подгруппа								
	ПСХ			ВЗК/ПСХ			ВЗК		
	ПСХ без ВЗК, n (%)	ВЗК/ПСХ, n (%)	ПСХ, n (%)	ЯК/ПСХ, n (%)	БК/ПСХ, n (%)	ВЗКн/ПСХ, n (%)	ВЗК (всего), n (%)	ЯК, n (%)	БК, n (%)
	N=15	N=47	N=62	N=22	N=15	N=10	N=55	N=30	N=25
Резекция кишки	0	0* ⁽¹⁾	0	0	0	0	6 (10,9)	0	6 (24)
Проктоколэктомия	0	1 (2,1)	1 (1,6)	0	1 (6,7)	0	2 (3,6)	1 (3,3)	1 (6,7)
Аппендэктомия	0	4 (8,5)	4 (6,5)	1 (4,5)	3 (20)	0	3 (5,5)	0	3 (12)
Иссечение параректального свища	0	0	0	0	0	0	4 (7,3)	0	4 (16)
Операции на печени, желчном пузыре и желчных протоках									
Дренирование/стентирование холедоха	2 (13,3)	8 (17)	10 (16,1)	5 (22,7)	1 (6,7)	2 (20)	0	0	0
Холецистэктомия	2 (13,3)	8 (17)	10 (16,1)	5 (22,7)	1 (6,7)	2 (20)	2 (3,6)	1 (3,3)	1 (6,7)
Примечание — * — статистически значимые различия ($p < 0,05$). ⁽¹⁾ — при сравнении с ВЗК									

Дренирование/стентирование протоков выполнялось 10 (16,1%) пациентам общей группы ПСХ, с сопоставимой частотой при изолированном [2 (13,3%) пациентов] и ассоциированном с ВЗК заболевании печени [8 (17%) пациентов].

В листе ожидания трансплантации печени находились 13 (21%) пациентов с ПСХ, из которых 8 (61,5%) имели также и ВЗК.

Операции на кишечнике выполнялись 5 (8,1%) пациентам с ПСХ: аппендэктомия – 4 человекам (80%) и проктоколэктомия – 1 человеку (20%). Резекция кишки чаще выполнялась при изолированном течении ВЗК (10,9%), чем при сочетании ВЗК с ПСХ (0% при ВЗК/ПСХ, $p < 0,05$). В нашем исследовании не было пациентов с БК/ПСХ, которым проводились резекция толстой кишки и иссечение параректальных свищей, в отличие от пациентов с изолированным течением БК, при которой данные оперативные вмешательства выполнялись соответственно в 24% и 16% случаев, однако статистически значимых различий не получено.

3.1.2. Результаты ретроспективной оценки клинических дебютов ПСХ и ВЗК при сочетании заболеваний

Особенности клинической картины ПСХ рассматривались нами отдельно при

манифестации ПСХ и ВЗК (ретроспективно) и в период исследования. Кроме того, оценивалась динамика изменений основных клинических проявлений.

3.1.2.1 Результаты ретроспективной оценки клинического дебюта ПСХ у пациентов с ПСХ/ВЗК

Частота основных симптомов и синдромов, выявлявшихся в клиническом дебюте ПСХ представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6 — Основные симптомы в дебюте ПСХ

Симптомы	Группа, подгруппа					
	ПСХ			ВЗК/ПСХ		
	ПСХ без ВЗК, n (%)	ВЗК/ПСХ, n (%)	ПСХ, n (%)	ЯК/ПСХ, n (%)	БК/ПСХ, n (%)	ВЗКн/ПСХ, n (%)
	N=15	N=47	N=62	N=22	N=15	N=10
Кожный зуд	3 (20)	12 (25,5)	15 (24,2)	5 (22,7)	4 (26,7)	3 (30)
Повышение Температуры тела:	3 (20)	13 (27,7)	16 (25,8)	4 (18,2)	7 (46,7)	2 (20)
– в том числе лихорадка	1 (6,7)	4 (8,5)	5 (8,1)	0	4 (26,7)	0
Слабость	7 (46,7)	12 (25,5)	19 (30,6)	6 (27,3)	3 (20)	3 (30)
Снижение массы тела	0	5 (10,6)	5 (8,1)	2 (9)	3 (20,)	0
Абдоминальные боль и дискомфорт:	6 (40)	29 (61,7)	35 (56,5)	16 (72,7)	9 (60)	4 (40)
– боль в правом подреберье	5 (33,3)	13 (27,7)	18 (29)	6 (27,3)	3 (20)	4 (40)
– дискомфорт в правом подреберье	0	5 (10,6)	5 (8,1)	4 (18,2)	1 (6,7)	0
Другие локализации абдоминальной боли:	1 (6,7)	11 (23,4)	12 (19,4)	6 (27,3)	5 (33,3)	0
– боль в мезогастральной области	0	5 (10,6)	5 (8,1)	2 (4,2)	3 (20)	0
– боль в гипогастральной области	1 (6,7)	6 (12,8)	7 (11,2)	4 (18,2)	2 (13,3)	0
Диарея	0 * (1)	13 (27,7)	13 (21)	8 (36,4) * (2)	5 (33,3)	0
Запор	1 (6,7)	1 (2,1)	2 (3,2)	0	0	1 (10)
Тенезмы	0	1 (2,1)	1 (1,6)	0	1 (6,7)	0

Продолжение таблицы 3.6

Симптомы	Группа, подгруппа					
	ПСХ			ВЗК/ПСХ		
	ПСХ без ВЗК, n (%)	ВЗК/ПСХ, n (%)	ПСХ, n (%)	ЯК/ПСХ, n (%)	БК/ПСХ, n (%)	ВЗКн/ПСХ, n (%)
	N=15	N=47	N=62	N=22	N=15	N=10
Патологические примеси в стуле:	0	12 (25,5)	12 (19,4)	7 (31,8)	5 (33,3)	0
– кровь	0	11 (23,4)	11 (17,7)	6 (27,3)	5 (33,3)	0
– слизь	0	1 (2,1)	1(1,6)	1 (4,5)	0	0
Диспепсия:	2 (13,3)	7 (12,8)	9 (14,5)	3 (13,6)	3 (20)	1 (10)
– тошнота	1 (6,7)	2 (4,2)	3 (4,8)	0	2 (13,3)	0
– рвота	0	1 (2,1)	1 (1,6)	1 (4,5)	0	0
– изжога	1 (6,7)	2 (4,2)	3 (4,8)	1 (4,5)	1 (6,7)	0
– метеоризм	0	2 (4,2)	2 (3,2)	1 (4,5)	0	1 (10)
Данные физикального осмотра						
Желтуха	4 (26,7)	15 (31,9)	19 (30,6)	8 (36,4)	3 (20)	4 (40)
Гепатомегалия	3 (20)	17 (36,2)	20 (32,3)	9 (40,9)	5 (33,3)	3 (30)
Спленомегалия	1 (6,7)	11 (23,4)	12 (19,4)	5 (22,7)	4 (26,7)	2 (20)
Асцит	0	1 (2,1)	1 (1,6)	1 (4,5)	0	0
Сухость кожи	2 (13,3)	4 (8,4)	6 (9,7)	4 (18,2)	0	0
Примечание — * — статистически значимые различия ($p<0,05$). ⁽¹⁾ — при сравнении с ВЗК/ПСХ; ⁽²⁾ — при сравнении с ВЗКн/ПСХ						

В целом при ПСХ наиболее часто отмечались: общая слабость (30,6% случаев), абдоминальные боль и дискомфорт различных локализаций (56,5% случаев), а при физикальном исследовании — желтуха (30,6% случаев) и гепатомегалия (32,3% случаев).

Нами обнаружен ряд различий по частоте выявления отдельных симптомов при изолированном и сочетанном с ВЗК вариантах ПСХ (таблица 3.6). Пациенты с ВЗКн/ПСХ в дебюте заболевания печени реже, чем с ЯК/ПСХ жаловались на диарею ($p<0,05$, таблица 3.6). Статистически значимых различий в клинических проявлениях гепатобилиарного поражения между подгруппами изолированным ПСХ и ВЗК/ПСХ не выявлено. В то же время, пациентов с ВЗК/ПСХ чаще ($p<0,05$) беспокоили кишечные жалобы, такие как диарея (27,7%, таблица 3.6).

На основании клинических и лабораторных (рассмотрены далее в главе 3.2) данных нами выделены следующие варианты дебюта заболевания печени: латентный (отсутствие клинической картины на фоне повышения маркеров холестаза и, в ряде случаев, цитолиза), острый (развитие клинической картины в течение нескольких часов или суток) и постепенный (развитие клинической картины на протяжении нескольких недель/месяцев/лет) (таблица 3.7).

Таблица 3.7 — Виды дебюта ПСХ

Вид дебюта	Группа, подгруппа					
	ПСХ			ВЗК/ПСХ		
	ПСХ без ВЗК, n (%)	ВЗК/ПСХ, n (%)	ПСХ, n (%)	ЯК/ПСХ, n (%)	БК/ПСХ, n (%)	ВЗКн/ПСХ, n (%)
	N=15	N=47	N=62	N=22	N=15	N=10
Латентный	2 (13,3)	18 (38,2)	20 (32,3)	7 (31,8)	9 (60)	2 (20)
– повышение ЩФ, ГГТ	2 (13,3)	18 (38,2)	20 (32,3)	7 (31,8)	9 (60)	2 (20)
– повышение АСТ, АЛТ	1 (6,7)	11 (23,4)	12 (19,4)	5 (22,7)	4 (26,7)	2 (20)
Острый	7 (46,7)	12 (25,5)	19 (30,6)	3 (13,6) * ⁽²⁾	3 (20)	6 (60)
– манифестация симптомами обструкции протоков	2 (13,3)	7 (14,9)	9 (14,5)	3 (13,6)	2 (20)	2 (20)
– манифестация осложнениями цирроза печени	5 (33,4)	5 (10,6)	10 (16,1)	0	1 (6,7)	4 (40)
Постепенный	6 (40)	17 (36,1)	23 (37,1)	12 (54,5)	3 (20) * ⁽¹⁾	2 (20)
Примечание — * — статистически значимые различия ($p < 0,05$); ⁽¹⁾ — при сравнении с ЯК/ПСХ; ⁽²⁾ — при сравнении с ВЗКн/ПСХ						

Латентная, постепенная и острая манифестация встречались с сопоставимой частотой в общей группе пациентов с ПСХ.

Выявлен ряд особенностей дебюта ПСХ у пациентов с различными нозологическими типами ВЗК. Так острый дебют ПСХ был более характерен для ВЗКн/ПСХ, чем для ЯК/ПСХ [6 (60%) пациентов и 3 (13,6%) пациента, $p < 0,05$]. При ЯК/ПСХ клиническая картина более чем в половине случаев развивалась постепенно, что отличалось от БК/ПСХ, где подобный дебют наблюдался у $1/5$ пациентов ($p < 0,05$).

Установленный диагноз ВЗК в дебюте ПСХ имели 26 (55,3%) человек. Нами проведена оценка активности ВЗК при клинической манифестации ПСХ у этих пациентов (таблица 3.8).

Таблица 3.8 — Клиническая активность атаки ВЗК в дебюте ПСХ

Степень	Группа, подгруппа				
	ВЗК/ПСХ, n (%)	ЯК/ПСХ, n (%)	ВЗК/ПСХ		ВЗКн/ПСХ, n (%)
			БК/ПСХ, n (%)		
	N=26	N=15	N=10		N=1
А			Б		
Ремиссия	7 (26,9)	3 (20)	3 (30)	3 (30)	1 (100)
Легкая	9 (34,6)	8 (53,3)	1 (10)	2 (30)	-

Продолжение таблицы 3.8

Степень	Группа, подгруппа				
	ВЗК/ПСХ, n (%)	ЯК/ПСХ, n (%)	ВЗК/ПСХ		ВЗКн/ПСХ, n (%)
			БК/ПСХ, n (%)		
	N=26	N=15	N=10		N=1
А			Б		
Средне-тяжелая	4 (15,4)	3 (20)	1 (10)	0	-
Тяжелая	6 (23,1)	1 (6,7) *	5 (50)	5 (50)	-
Примечания 1 * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении с БК / ПСХ 2 для унификации результатов клиническая активность всех нозологических форм ВЗК оценивалась согласно «Простому индексу активности колита» (при БК указана в графе А), а клиническая активность атаки БК дополнительно по шкале Харви-Брэдшоу (указана в графе Б)					

До трети пациентов с ВЗК в дебюте ПСХ не имели признаков клинической активности заболевания кишечника. В группе пациентов с ЯК/ПСХ преобладала легкая клиническая активность ВЗК. Среди пациентов с БК/ПСХ примерно у половины пациентов наблюдалась тяжелая атака заболевания кишечника что чаще, чем при ЯК/ПСХ (таблица 3.8, $p < 0,05$).

3.1.2.2 Результаты ретроспективной оценки клинического дебюта ВЗК у пациентов с ПСХ/ВЗК

Перейдем к рассмотрению особенностей первичной клинической манифестации ВЗК при сочетанной патологии (таблица 3.9).

Таблица 3.9 — Основные симптомы в дебюте ВЗК

Симптомы	Группа, подгруппа							
	ВЗК/ПСХ, n (%)	ВЗК/ПСХ				ВЗК (всего), n (%)	ВЗК	
		ЯК/ПСХ, n (%)	БК/ПСХ, n (%)	ВЗКн/ ПСХ, n (%)	ЯК, n (%)		БК, n (%)	
	N=47	N=22	N=15	N=10	N=55	N=30	N=25	
Кожный зуд	9 (19,1)	2 (9) * (1)	1 (6,7) * (1)	6 (60)	0	0	0	
Повышение температуры тела	14 (29,8)	3 (13,6)	8 (53,3)	3 (30)	16 (29,1)	3 (10)	13 (52)	

Продолжение таблицы 3.9

Симптомы	Группа, подгруппа						
	ВЗК/ПСХ, n (%)	ВЗК/ПСХ			ВЗК (всего), n (%)	ВЗК	
		ЯК/ПСХ, n (%)	БК/ПСХ, n (%)	ВЗКн/ ПСХ, n (%)		ЯК, n (%)	БК, n (%)
	N=47	N=22	N=15	N=10	N=55	N=30	N=25
— в том числе лихорадка	7 (14,9)	1 (4,5)	6 (40)	0	12 (21,8)	2 (6,7)	10 (40)
Слабость	22 (46,8)	9 (40,9) * ⁽²⁾	8 (53,3)	5 (50) * ⁽²⁾	16 (29,1)	4 (13,3)	12 (48)
Снижение массы тела	10 (21,3)	3 (13,6)	5 (33,3)	2 (20)	12 (21,8)	3 (10)	9 (36)
Абдоминальные боль и дискомфорт	28 (59,6)	11 (50)	12 (80)	5 (50)	30 (54,5)	11 (36,7)	19 (76)
— боль в правом подреберье	5 (10,6)	2 (9)	1 (6,7)	2 (20)	0	0	0
— дискомфорт в правом подреберье	3 (6,4)	1 (4,5)	0	2 (20)	0	0	0
Другие локализации абдоминальной боли:	20 (42,6)	8 (36,4)	11 (73,3)	1 (10)	30 (54,5)	11 (36,7)	19 (76)
— боль в мезогастральной области	7 (14,9)	3 (13,6)	4 (26,7)	0	13 (23,6)	3 (10)	10 (40)
— боль в гипогастральной области	13 (26,5)	5 (22,7)	7 (46,7)	1 (10)	17 (30,9)	8 (26,7)	9 (36)
Диарея	33 (70,2)	20 (90,9)	11 (73,3)	2 (20) * ⁽²⁾	45 (81,8)	30 (100)	15 (60)
Запор	0	0	0	0	5 (9,1)	0	5 (20)
Тенезмы	0* ⁽³⁾	0* ⁽²⁾	0	0* ⁽²⁾	16 (29,1)	12 (30)	4 (16)
Патологические примеси в стуле:	25 (53,2)	15 (68,2) * ⁽²⁾	9 (60)	1 (10) * ⁽²⁾	42 (76,4)	30 (100)	12 (48)
— кровь	24 (51,1)	15 (68,2) * ⁽²⁾	8 (53,3)	1 (10) * ⁽²⁾	38 (69,1)	28 (93,3)	10 (40)
— слизь	1 (2,1)	0	1 (6,7)	0	4 (7,3)	2 (6,7)	2 (8)
Диспепсия:	7 (14,9)	2 (9)	4 (26,7)	1 (10)	13 (23,6)	3 (10)	10 (40)

Продолжение таблицы 3.9

Симптомы	Группа, подгруппа						
	ВЗК/ПСХ, n (%)	ВЗК/ПСХ			ВЗК (всего), n (%)	ВЗК	
		ЯК/ПСХ, n (%)	БК/ПСХ, n (%)	ВЗКн/ ПСХ, n (%)		ЯК, n (%)	БК, n (%)
	N=47	N=22	N=15	N=10	N=55	N=30	N=25
— тошнота	3 (6,3)	0	2 (13,3)	1 (10)	5 (9,1)	1 (3,3)	4 (16)
— рвота	2 (4,3)	1 (4,5)	1 (6,7)	0	2 (3,6)	0	2 (8)
— изжога	0	0	0	0	0	0	0
— метеоризм	2 (4,3)	1 (4,5)	1 (6,7)	0	6 (10,1)	2 (6,7)	4 (16)
Данные физикального осмотра							
Желтуха	6 (12,8)	3 (13,6)	1 (6,7)	2 (20)	0	0	0
Гепатомегалия	11 (23,4)	4 (18,2)	3 (20)	4 (40)	0	0	0
Спленомегалия	9 (19,1)	3 (13,6)	3 (20)	3 (30)	0	0	0
Асцит	1 (2,1)	0	0	1 (10)	0	0	0
Сухость кожи	1 (2,1)	1 (4,5)	0	0	0	0	0
Примечание — * — статистически значимые различия ($p < 0,05$). ⁽¹⁾ — при сравнении с ВЗКн/ПСХ; ⁽²⁾ — при сравнении с ЯК; ⁽³⁾ — при сравнении с ВЗК							

Наиболее частыми симптомами ВЗК у пациентов с ПСХ были: повышение температуры тела (29,8%), абдоминальные боли и дискомфорт различных локализаций (59,6%), общая слабость (46,8%), диарея (70,2%), примеси крови в стуле (51,1% случаев); при физикальном исследовании почти у четверти (23,4%) пациентов с ВЗК/ПСХ выявлялась гепатомегалия (таблица 3.9).

Пациентов с ВЗКн/ПСХ (60%) чаще, чем ЯК/ПСХ (9%) и БК/ПСХ (6,7%) беспокоил кожный зуд ($p < 0,01$). Слабость была одним из преобладающих симптомов при сочетанном течении ЯК/ПСХ, ВЗКн/ПСХ и меньше беспокоила пациентов с классической формой ЯК (таблица 3.9, $p < 0,05$). Примеси крови в стуле, тенезмы реже встречались у пациентов с ЯК/ПСХ, ВЗКн/ПСХ, чем при изолированном ЯК ($p < 0,05$, таблица 3.9). Статистически значимых различий в частоте основных симптомов и синдромов между БК и БК/ПСХ нами не выявлено.

Далее опишем клинические характеристики атаки ВЗК при манифестации заболевания кишечника. Клиническая активность ВЗК при их первом появлении представлена в таблице 3.10.

Таблица 3.10 — Клиническая активность атаки ВЗК в дебюте заболевания кишечника

Степень	Группа, подгруппа						
	ВЗК/ПСХ, n (%)	ВЗК/ПСХ				ВЗК	
		ЯК/ПСХ, n (%)	БК/ПСХ, n (%)		ВЗКн/ ПСХ, n (%)	ЯК, n (%)	БК, n (%)
			А	Б			
N=47	N=22	N=15		N=10	N=30	N=25	
Ремиссия	14 (29,8)	3 (13,6)	3 (20)	3 (20)	8 (80) *	0	0
Легкая	13 (27,7)	8 (36,4) *	4 (26,7)	2 (13,3)	1 (10)	3 (10)	6 (24)
Средняя	9 (19,1)	6 (27,3)	3 (20)	3 (20)	0	15 (50)	8 (32)
Тяжелая	11 (23,4)	5 (22,7)	5 (33,3)	7 (46,7)	1 (10)	12 (40)	11 (44)
Примечания 1 * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении с ЯК 2 для унификации результатов клиническая активность всех нозологических форм ВЗК, сочетающихся с ПСХ оценивалась согласно «Простому индексу активности колита» (при БК/ПСХ указана в графе А), клиническая активность атаки БК оценивалась по шкале Харви-Брэдшоу (при БК/ПСХ указана в графе Б)							

Установлено, что в дебюте ВЗК около трети пациентов с ВЗК/ПСХ (29,8%) клинически не имели признаков активного заболевания кишечника. Бес-, малосимптомное течение было наиболее характерно для ВЗКн/ПСХ (80% случаев). У пациентов с симптомами ВЗК, при ЯК/ПСХ чаще наблюдалась легкая (3-4 балла по SCCAI) клиническая активность, в то время как для изолированного ЯК была характерна средняя и тяжелая (SCCAI более 5) атака заболевания. При БК/ПСХ и изолированной БК клинические активности атак были сопоставимы.

При анализе дебюта ВЗК нами также были выделены следующие виды манифестации заболевания кишечника: латентный (отсутствие, малая выраженность клинической картины), острый, постепенный (таблица 3.11).

Таблица 3.11 — Виды дебюта ВЗК

Дебют	Группа, подгруппа						
	ВЗК/ПСХ, n (%)	ВЗК/ПСХ			ВЗК (всего), n (%)	ВЗК	
		ЯК/ПСХ, n (%)	БК/ПСХ, n (%)	ВЗКн/ ПСХ, n (%)		ЯК, n (%)	БК, n (%)
Латентный	14 (29,8) * (3)	3 (13,6) * (2)	3 (20) * (2)	8 (80)	2 (3,6)	0 * (2)	2 (8) * (2)
Острый	4 (8,5)	3 (13,6)	1 (6,7)	0	4 (7,3)	2 (6,7)	2 (8)
Постепенный	29 (61,7) * (3)	16 (72,7) * (2)	11 (73,3) * (2)	2 (20) * (1)	49 (89,1)	28 (93,3)	21 (84) * (2)
Примечание — * — статистически значимые различия ($p < 0,05$). ⁽¹⁾ — при сравнении с ЯК; ⁽²⁾ — при сравнении с ВЗКн/ПСХ; ⁽³⁾ — при сравнении с ВЗК.							

По нашим данным для ВЗК/ПСХ, в отличие от изолированных ВЗК, был более характерен латентный дебют заболевания кишечника (29,8% пациентов против 3,6% пациентов, соответственно, $p < 0,05$). В то же время, у 8,5% пациентов с ВЗК/ПСХ манифестация заболевания кишечника была острой. При ВЗКн/ПСХ у 80% пациентов, диагностировался латентный дебют заболевания кишечника, что чаще, чем при других типах изолированного и сочетанного течения ВЗК ($p < 0,05$).

При сравнении симптомов и синдромов, представленных в таблицах 3.6 и 3.9, было установлено, что при клиническом дебюте ПСХ пациентов с ВЗК/ПСХ чаще, чем при манифестации ВЗК, беспокоили боли в правом подреберье ($p < 0,05$), а при физикальном обследовании выявлялась желтуха ($p < 0,05$). В клиническом дебюте ВЗК пациенты с сочетанными заболеваниями чаще страдали от диареи: ВЗК/ПСХ ($p < 0,05$), ЯК/ПСХ ($p < 0,05$) и БК/ПСХ ($p < 0,05$). В остальном, статистически значимых различий выявлено не было.

Нами не определено взаимосвязи между клиническими показателями активности ПСХ и ВЗК в дебюте заболевания кишечника.

3.1.3. Результаты оценки клинических данных в период исследования

Далее нами будут рассмотрены различия по частоте встречаемости отдельных симптомов выявленные в период исследования (таблица 3.12).

Таблица 3.12 — Основные симптомы, наблюдавшиеся у пациентов в период исследования

Симптомы	Группа, подгруппа								
	ПСХ			ВЗК/ПСХ			ВЗК		
	ПСХ без ВЗК, n (%)	ВЗК/ПСХ, n (%)	ПСХ, n (%)	ЯК/ПСХ, n (%)	БК/ПСХ, n (%)	ВЗКн/ПСХ, n (%)	ВЗК (всего), n (%)	ЯК, n (%)	БК, n (%)
	N=15	N=47	N=62	N=22	N=15	N=10	N=55	N=30	N=25
Кожный зуд	6 (40)	16 (34)	22 (35,5)	6 (27,3)	4 (26,7) * (1)	6 (60)	0	0	0
Повышение температуры тела	1 (6,7)	11 (23,4)	12 (19,4)	5 (22,7)	5 (33,3)	1 (10)	12 (21,8)	7 (23,3)	5 (20)
—в том числе лихорадка	0	5 (10,6)	5 (8,1)	1 (4,5)	4 (26,7)	0	1 (1,8)	1 (3,3)	0

Продолжение таблицы 3.12

Симптомы	Группа, подгруппа								
	ПСХ			ВЗК/ПСХ			ВЗК		
	ПСХ без ВЗК, n (%)	ВЗК/ПСХ, n (%)	ПСХ, n (%)	ЯК/ПСХ, n (%)	БК/ПСХ, n (%)	ВЗКн/ПСХ, n (%)	ВЗК (все-го), n (%)	ЯК, n (%)	БК, n (%)
	N=15	N=47	N=62	N=22	N=15	N=10	N=55	N=30	N=25
Слабость	7 (46,7)	29 (61,7)	36 (58,1)	14 (63,6)	7 (46,7)	8 (80)	24 (43,6)	12 (40)	12 (48)
Снижение массы тела	0	8 (17)	8 (12,9)	3 (13,6)	4 (26,7)	1 (10)	10 (18,2)	8 (26,7)	2 (8)
Абдоминальные боль и дискомфорт	5 (33,3)	24 (51,1)	29 (46,8)	11 (50)	9 (60)	4 (40)	30 (54,5)	12 (40)	18 (72)
— правое подреберье	4 (26,7)	6 (12,8)	10 (16,1)	2 (9,1)	2 (13,3)	2 (20)	0	0	0
— дискомфорт в правом подреберье	1 (6,7)	7 (14,9)	8 (12,9)	5 (22,7)	1 (6,7)	1 (10)	0	0	0
Другие локализации и абдоминальной боли:	0	11 (23,4)	11 (17,8)	4 (18,2)	6 (40)	1 (10)	30 (54,5)	12 (40)	18 (72)
— боль в гипогастриальной области	0	7 (14,9)	7 (11,3)	3 (13,6)	3 (20)	1 (10)	19 (34,5)	11 (36,7)	8 (32)
Диарея	0	23 (48,9) * (3)	23 (37,1)	14 (63,6) * (2)	7 (46,7)	2 (20) * (2)	38 (69,1)	28 (93,3)	10 (40)
Запор	0	0	0	0	0	0	2 (3,6)	1 (3,3)	1 (4)
Тенезмы	0	1 (2,1) * (3)	1 (1,6)	0 * (2)	1 (6,7)	0 * (2)	15 (27,3)	10 (33,3)	5 (20)
Патологические примеси в стуле	0	15 (31,9) * (3)	15 (24,2)	10 (45,5)	4 (26,7)	1 (10)	35 (63,6)	24 (80)	11 (44)
— кровь	0	13 (27,7) * (3)	13 (21)	8 (36,4) * (2)	4 (26,7)	1 (10) * (2)	29 (52,7)	22 (73,3)	7 (28)
— слизь	0	2 (4,2)	2 (3,2)	2 (9,1)	0	0	6 (10,9)	2 (6,7)	4 (16)
Диспепсия:	3 (20)	8 (17)	11 (17,7)	3 (13,6)	4 (26,7)	1 (10)	13 (23,6)	5 (16,7)	8 (32)
— тошнота	2 (13,3)	3 (6,4)	5 (8,1)	1 (4,5)	1 (6,7)	1 (10)	5 (9,1)	1 (3,3)	4 (16)

Продолжение таблицы 3.12

Симптомы	Группа, подгруппа								
	ПСХ			ВЗК/ПСХ			ВЗК		
	ПСХ без ВЗК, n (%)	ВЗК/ПСХ, n (%)	ПСХ, n (%)	ЯК/ПСХ, n (%)	БК/ПСХ, n (%)	ВЗКн/ПСХ, n (%)	ВЗК (всего), n (%)	ЯК, n (%)	БК, n (%)
	N=15	N=47	N=62	N=22	N=15	N=10	N=55	N=30	N=25
— рвота	0	1 (2,1)	1 (1,6)	0	1 (6,7)	0	0	0	0
— изжога	0	2 (4,2)	2 (3,2)	1 (4,5)	1 (6,7)	0	0	0	0
— метеоризм	1 (6,7)	2 (4,2)	3 (4,8)	1 (4,5)	1 (6,7)	0	8 (14,5)	4 (13,3)	4 (16)
Данные физикального осмотра									
Желтуха	0	7 (14,9)	7 (11,3)	3 (13,6)	2 (13,3)	2 (20)	0	0	0
Гепатомегалия	11 (73,3)	25 (53,2)	36 (58,1)	14 (63,6)	7 (46,7)	4 (40)	0	0	0
Спленомегалия	4 (26,7)	18 (38,3)	22 (35,5)	9 (40,9)	6 (40)	3 (30)	0	0	0
Асцит	1 (6,7)	2 (4,2)	3 (4,8)	1 (4,5)	0	1 (10)	0	0	0
Сухость кожных покровов	3 (20)	3 (6,4)	6 (9,7)	3 (13,6)	0	0	0	0	0
Примечание — * — статистически значимые различия $p < 0,05$. ⁽¹⁾ — при сравнении с БК; ⁽²⁾ — при сравнении с ЯК; ⁽³⁾ — при сравнении с ВЗК									

При ассоциированной патологии ВЗК/ПСХ пациентов закономерно беспокоили кишечные проявления, такие как диарея, примеси крови в стуле, не встречавшиеся при изолированном ПСХ. В то же время, отметим, что кишечная симптоматика при ВЗК/ПСХ была менее выражена, чем при классических типах ВЗК ($p < 0,05$). Так пациенты с ВЗК/ПСХ реже жаловались на диарею, тенезмы и примеси крови в стуле. Частота кожного зуда была сопоставима у пациентов с ПСХ и ВЗК/ПСХ, однако интенсивность зуда при ВЗК/ПСХ была выше, чем при изолированном течении ПСХ ($4 \pm 0,4$ и $2,5 \pm 0,3$ по 10-балльной визуально-аналоговой шкале, соответственно, $p < 0,05$).

Чтобы получить данные о частоте возникновения симптомов в ходе течения заболеваний (от момента появления первых признаков ВЗК или ПСХ до включения в исследование) мы сравнили данные, представлены в таблицах 3.6, 3.9 и 3.12. Установлено, что клинические проявления заболеваний мало изменялись у пациентов группы исследования с течением времени. Единственным установленным различием было более частое выявление общей слабости у пациентов с ВЗК/ПСХ и ЯК/ПСХ при включении в исследование в сравнении с дебютом ВЗК ($p < 0,05$).

Результаты оценки тяжести обострения ВЗК в период исследования представлены в таблице 3.13.

Таблица 3.13 — Клиническая активность атаки ВЗК в период исследования

Степень	Группа, подгруппа						
	ВЗК/ПСХ, n (%)	ВЗК/ПСХ			ВЗК		
		ЯК /ПСХ, n (%)	БК/ПСХ, n (%)		ВЗКн/ ПСХ, n (%)	ЯК, n (%)	БК, n (%)
	N=47	N=22	N=15		N=10	N=30	N=25
		А	Б				
Ремиссия	26 (55,3)	12 (54,5) *	6 (40)	6 (40)	8 (80) *	1 (3,3)	10 (40)
Легкая	8 (17)	4 (18,2)	1 (6,7)	2 (13,3)	1 (10)	4 (13,3)	8 (32)
Средняя	7 (14,9)	4 (18,2)	2 (13,3)	1 (6,7)	1 (10)	17 (56,7)	2 (8)
Тяжелая	6 (12,8)	2 (9,1)	6 (40)	6 (40)	0	8 (26,6)	5 (20)
Примечания 1 * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) — при сравнении с ЯК 2 для унификации результатов клиническая активность всех нозологических форм ВЗК оценивалась согласно «Простому индексу активности колита» (при БК указана в графе А), а клиническая активность атаки БК дополнительно по шкале Харви-Брэдшоу (указана в графе Б)							

Как в дебюте, так и при прогрессировании заболевания кишечника для ВЗК/ПСХ (ЯК/ПСХ, ВЗКн/ПСХ) было характерно бес-, малосимптомное (0–2 балла SCCAI) течение (таблица 3.13).

3.2 Результаты лабораторных исследований

3.2.1 Результаты лабораторных исследований в дебюте ПСХ (анамнестические данные)

В этом разделе представлены результаты ретроспективной оценки лабораторных данных при манифестации ПСХ.

Основные показатели гемограммы и их средние значения представлены в таблицах 3.14 и 3.15.

Таблица 3.14 — Основные показатели гемограммы в дебюте ПСХ ($M \pm SD$)

Показатель	Группа, подгруппа					
	ПСХ			ВЗК/ПСХ		
	ПСХ без ВЗК	ВЗК/ ПСХ	ПСХ	ЯК/ПСХ	БК/ПСХ	ВЗКн/ ПСХ
	N=10	N=39	N=49	N=21	N=11	N=7
Гемоглобин, г/л	130,8± 17,5	124,6± 26,4	125,7± 25	123,8± 26,2	128,9± 28,7	119,3± 26,3

Продолжение таблицы 3.14

Показатель	Группа, подгруппа					
	ПСХ			ВЗК/ПСХ		
	ПСХ без ВЗК	ВЗК/ПСХ	ПСХ	ЯК/ПСХ	БК/ПСХ	ВЗКн/ПСХ
	N=10	N=39	N=49	N=21	N=11	N=7
Тромбоциты, $\times 10^{12}/л$	244± 114,7 * ⁽¹⁾	324± 156,1	314,3± 152,5	349,6± 170	279,4± 113,1	322± 198,3
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	6,2±1,8 * ⁽¹⁾	9±4,2	8,7±4,1	9,8±5,1	8,1±3,2	8,6±3,1
Эозинофилы, %	4±3,9	4,5±4	4,2±4	5,5±4,4 * ⁽²⁾	2,7±2,2	5,7±3,2 * ⁽²⁾
СОЭ, мм/ч	29,8±16,1	27,7± 15,9	28,1±15,8	28,6±14,2	22,4±11,8	35,4±24,3
Примечание — * — статистически значимые различия ($p < 0,05$). ⁽¹⁾ — при сравнении с ВЗК/ПСХ; ⁽²⁾ — при сравнении с БК/ПСХ						

Таблица 3.15 — Частота отклонений основных показателей гемограммы от референтных значений в дебюте ПСХ

Показатель	Группа, подгруппа					
	ПСХ			ВЗК/ПСХ		
	ПСХ без ВЗК, n (%)	ВЗК/ПСХ, n (%)	ПСХ, n (%)	ЯК/ПСХ, n (%)	БК/ПСХ, n (%)	ВЗКн/ПСХ, n (%)
	N=10	N=39	N=49	N=21	N=11	N=7
Гемоглобин:						
< 70 г/л	0	2 (5,2)	2 (4,1)	2 (9,5)	0	0
70–90 г/л	0	5 (12,8)	5 (10,2)	1 (4,8)	3 (27,3)	1 (16,7)
90–120 г/л	4 (40)	5 (12,8)	9 (18,4)	4 (19)	0	1 (16,7)
≥ 120 г/л	6 (60)	27 (69,2)	33 (67,3)	14 (66,7)	8 (72,7)	5 (71,4)
Тромбоциты:						
$< 180 \times 10^{12}/л$	2 (20)	8 (20,5)	10 (20,4)	4 (19,1)	2 (18,2)	2 (28,6)
$180–320 \times 10^{12}/л$	5 (50)	13 (33,3)	18 (36,8)	7 (33,3)	4 (36,4)	2 (28,6)
$> 320 \times 10^{12}/л$	3 (30)	18 (46,2)	21 (42,8)	10 (47,6)	5 (45,4)	3 (42,8)
Лейкоциты:						
$< 4 \times 10^9/л$	0	3 (7,7)	3 (6,1)	1 (4,8)	0	2 (28,5)
$4–9 \times 10^9/л$	10 (100)	23 (59)	33 (67,3)	13 (61,9)	8 (72,7)	2 (28,6)
$> 9 \times 10^9/л$	0 * ⁽¹⁾	13 (33,3)	13 (26,5)	7 (33,3)	3 (27,3)	3 (42,8)
Эозинофилы:						
1–5 %	8 (80)	28 (71,8)	36 (73,5)	18 (85,7) * ⁽²⁾	8 (72,7)	2 (28,6)
> 5 %	2 (20)	11 (28,2)	13 (26,5)	3 (14,3) * ⁽²⁾	3 (27,3)	5 (71,4)
СОЭ						
< 20 мм/ч	1 (10)	8 (20,5)	9 (18,4)	3 (14,3)	4 (36,4)	1 (14,3)
≥ 20 мм/ч	9 (90)	31 (79,5)	40 (81,6)	18 (85,7)	7 (63,6)	6 (85,7)
Примечание — * — статистически значимые различия ($p < 0,05$). ⁽¹⁾ — при сравнении с ПСХ/ВЗК; ⁽²⁾ — при сравнении с ВЗКн/ПСХ						

У большинства (81,6%) пациентов в дебюте ПСХ наблюдалось повышение уровня

СОЭ. Статистически значимых различий в частоте ускорения СОЭ между группами и подгруппами не выявлено. Лейкоцитоз наиболее часто выявлялся при сочетании ПСХ с различными типами ВЗК и не был характерен для изолированного заболевания печени (таблица 3.15). У пациентов с ВЗК/ПСХ среднее содержание тромбоцитов было выше, чем при изолированном течении заболевания печени ($p < 0,05$). Эозинофилия была более характерна для ВЗКн/ПСХ, чем ЯК/ПСХ, при этом содержание эозинофилов в периферической крови при БК/ПСХ было ниже, чем при других нозологических типах ВЗК, ассоциирующихся с ПСХ (таблица 3.14).

Проанализированы основные лабораторные показатели поражения печени (таблица 3.16).

Таблица 3.16 — Основные сывороточные биохимические показатели в дебюте ПСХ (M±SD)

Показатель	Группа, подгруппа					
	ПСХ			ВЗК/ПСХ		
	ПСХ без ВЗК	ВЗК/ПСХ	ПСХ	ЯК/ПСХ	БК/ПСХ	ВЗКн/ПСХ
	N=11	N=36	N=47	N=16	N=13	N=7
ЩФ, Ед/л	272,8± 303,4* ⁽¹⁾	636,5± 462,6	563,2± 454,8	504,8 ±465,2 * ^{(2), (3)}	702,1± 393,4	940± 530,6
ГГТ, Ед/л	330,7±540, 2* ⁽¹⁾	522,7± 491,6	469,5± 500	507,3± 576,9	549,7± 507,1	518,7± 186,3
АЛТ, Ед/л	258,7±636, 2	352,8± 597	342,4± 600,8	386,6± 654,6 * ⁽³⁾	156,9± 149,6	582,3± 832,3 * ⁽³⁾
АСТ, Ед/л	189,8± 452,2	194,5± 270,7	203,1± 322	245,9± 337,7 * ^{(2), (3)}	139± 147,4	101,5± 57,1
Общий билирубин, мкмоль/л	117,3± 276,9	70,2± 88,9	80,2± 146,9	78,4± 100,8 * ⁽³⁾	28,8± 32,1	126,8± 99,2 * ⁽³⁾
СРБ, мг/л	6,8± 2,5	7,5± 11,1	7,4± 10,5	9,2± 11,5	6± 12,1	5,2± 3,6
Примечания 1 * — статистически значимые различия ($p < 0,05$). ⁽¹⁾ — при сравнении с ПСХ/ВЗК; ⁽²⁾ — при сравнении с ВЗКн/ПСХ; ⁽³⁾ — при сравнении с БК/ПСХ; 2 СРБ — С-реактивный белок						

Отметим, что в дебюте ПСХ не у всех пациентов выявлялся лабораторный холестатический синдром: повышение активности ЩФ отмечалось в 87,2% случаях, а ГГТ — в 91,5% случаев. Отсутствие биохимического холестатического профиля обнаруживалось преимущественно при изолированном ПСХ (рисунок 3.3).

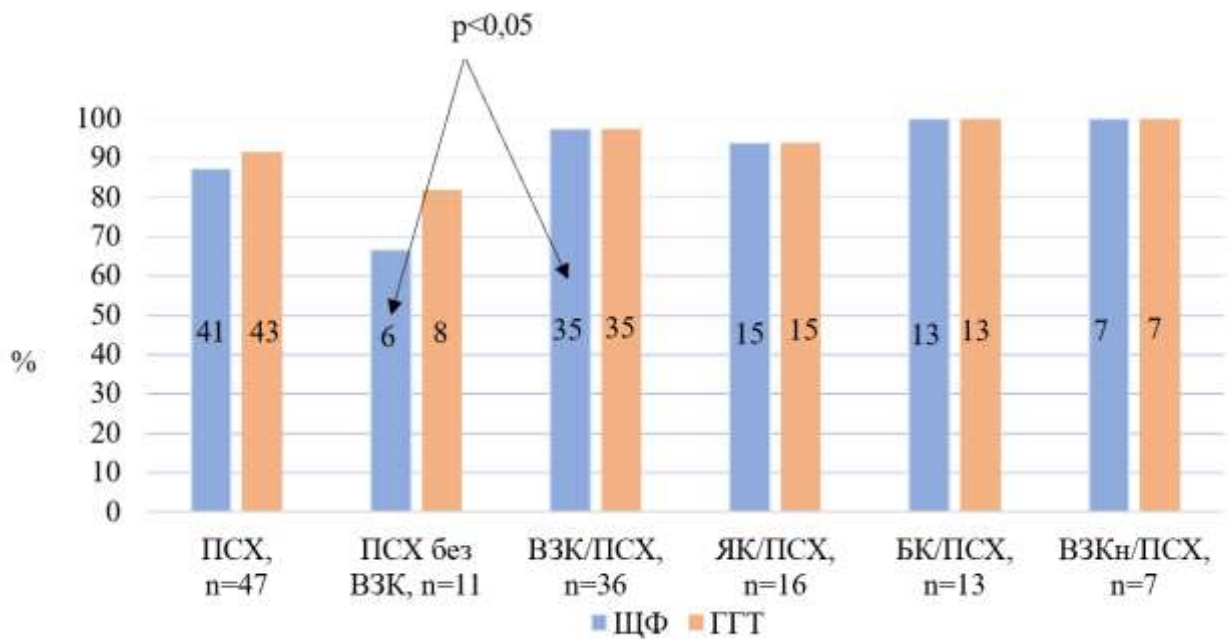


Рисунок 3.3 — Частота выявления лабораторного холестатического синдрома в дебюте ПСХ (анамнестические данные)

В дебюте ПСХ отмечались более высокие ($p < 0,05$) уровни активности ЩФ (рисунок 3.4) и ГГТ (рисунок 3.5) у пациентов с сочетанной патологией в сравнении с изолированным течением заболевания печени. При этом, у пациентов с ЯК/ПСХ активность ЩФ ($504,8 \pm 465,2$ ЕД/л) была ниже, чем у пациентов с другими типами ВЗК (при БК/ПСХ — $702,1 \pm 393,4$ ЕД/л и при ВЗКн/ПСХ — $940 \pm 530,6$ ЕД/л, $p < 0,05$), (рисунок 3.4).

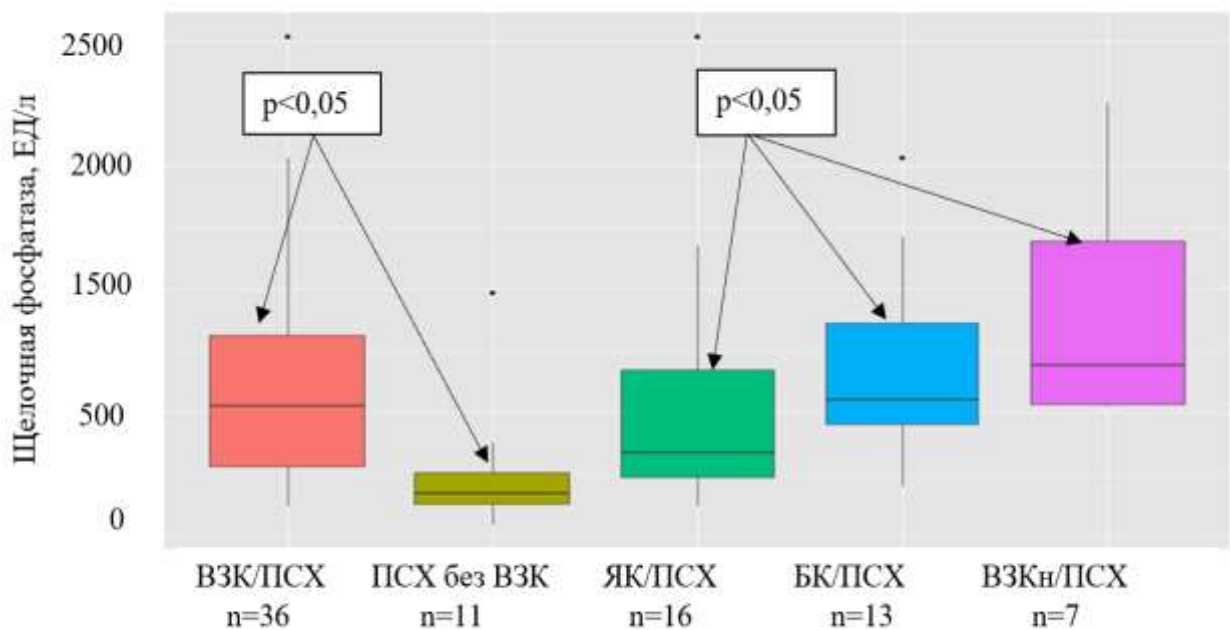


Рисунок 3.4 — Средние значения активности щелочной фосфатазы в дебюте ПСХ

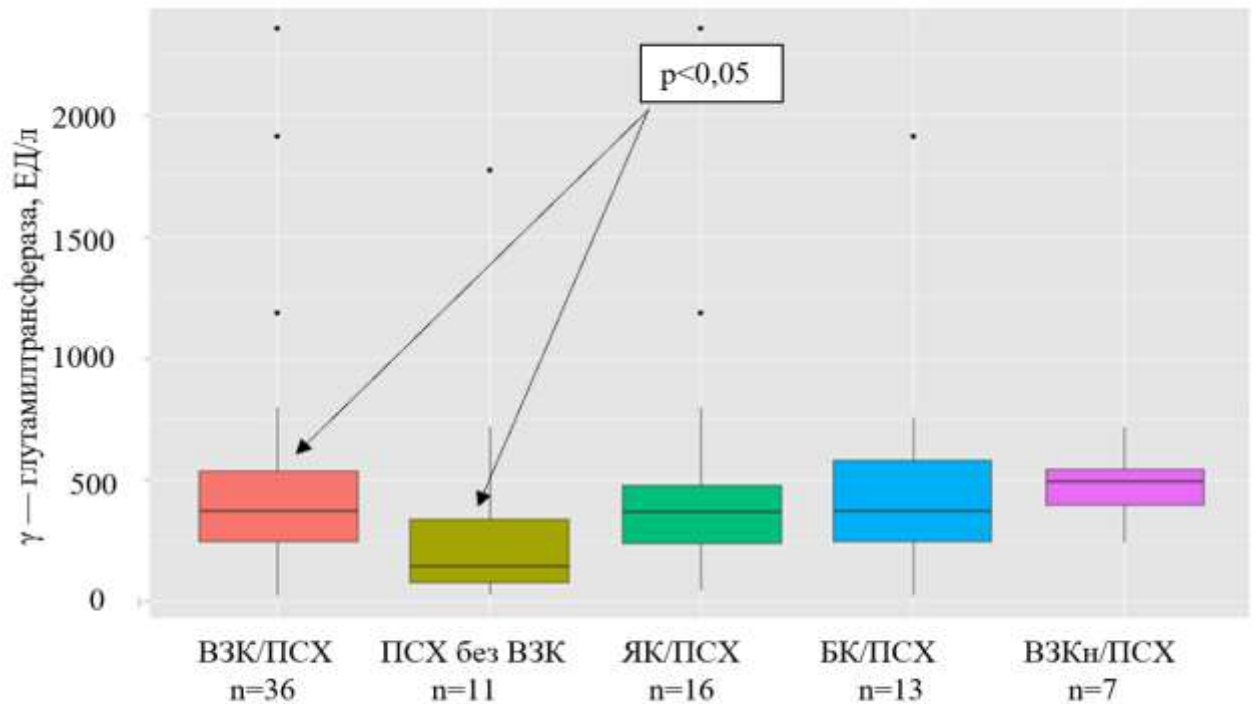


Рисунок 3.5 — Средние значения активности γ — глутамилтрансферазы в дебюте ПСХ (анамнестические данные)

При манифестации ПСХ у большинства пациентов фиксировалось повышение активности трансаминаз (рисунок 3.6).

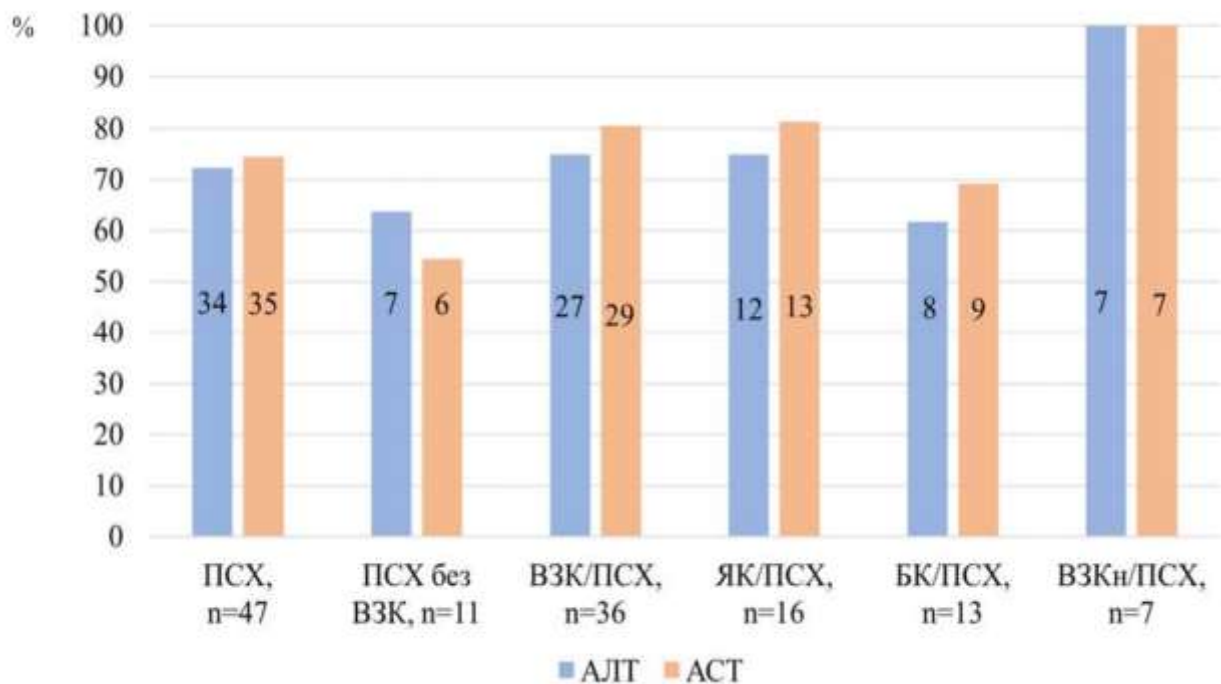


Рисунок 3.6 — Частота повышения активности сывороточных трансаминаз в дебюте ПСХ (анамнестические данные)

При БК/ПСХ активность АЛТ ниже, чем при ЯК/ПСХ и ВЗКн/ПСХ (таблица 3.16). Активность АСТ была выше при ЯК/ПСХ, чем при БК/ПСХ, ВЗКн/ПСХ (таблица 3.16). В дебюте ПСХ уровень сывороточного общего билирубина был повышен у 40,4% пациентов с ПСХ, в том числе 36,4% — с изолированным течением заболевания печени и 41,7% — с ВЗК/ПСХ. При БК/ПСХ отмечался меньший уровень общего билирубина в сравнении с пациентами с ЯК/ПСХ и ВЗКн/ПСХ (таблица 3.16).

3.2.2 Результаты лабораторных исследований в дебюте ВЗК (анамнестические данные)

Значения и частота изменения основных показателей гемограммы в дебюте ВЗК представлены в таблицах 3.17, 3.18.

Таблица 3.17 — Основные показатели гемограммы в дебюте ВЗК (M±SD)

Показатель	Группа, подгруппа						
	ВЗК/ПСХ				ВЗК		
	ВЗК/ПСХ N=31	ЯК/ПСХ N=14	БК/ПСХ N=8	ВЗКн/ПСХ N=9	ВЗК (всего) N=33	ЯК N=15	БК N=18
Гемоглобин, г/л	115,8±24,2	119,2±28,1	109,8±23,5	116,3±16,9	117,5±19,2	119,7±25,3	115,7±12,7
Тромбоциты, ×10 ¹² /л	342,1±161,8	403,4±160,2	254,8±134,2	315,7±154,4	404,9±189,1	407,2±210,7	399,8±148,9
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	9,8±4,3	10,4±5,3	10,5±3,9	8,4±2,5	8,5±2,7	8,6±2,8	8,5±2,8
Эозинофилы, %	4,4±3,2	5,4±5,2*	3,3±1,7	4,1±4	2,7±1,7	2,2±1,6	3,1±1,8
СОЭ, мм/ч	32,6±15,2	32±14,6	33,4±11,5	33±19,2	29±17,7	28±17	29,8±18,6

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

Таблица 3.18 — Частота отклонений основных показателей гемограммы от референтных значений в дебюте ВЗК, n (%)

Показатель	Группа, подгруппа						
	ВЗК/ПСХ				ВЗК		
	ВЗК/ПСХ N=31	ЯК/ПСХ N=14	БК/ПСХ N=8	ВЗКн/ПСХ N=9	ВЗК (всего) N=33	ЯК N=15	БК N=18
Гемоглобин: < 70 г/л	2 (6,5)	1(7,1)	1(12,5)	0	0	0	0
70–90 г/л	1 (3,2)	0	0	1 (11,1)	2 (6,1)	2 (13,3)	0
90–120 г/л	13 (41,9)	6 (42,9)	4 (50)	3 (33,3)	16 (48,5)	5 (33,3)	11 (61,1)

Продолжение таблицы 3.18

Показатель	Группа, подгруппа						
	ВЗК/ПСХ				ВЗК		
	ВЗК/ПСХ	ЯК/ПСХ	БК/ПСХ	ВЗКн/ ПСХ	ВЗК (всего)	ЯК	БК
	N=31	N=14	N=8	N=9	N=33	N=15	N=18
≥ 120 г/л	15 (48,4)	7 (50)	3 (37,5)	5 (55,5)	15 (45,5)	8 (53,4)	7 (38,9)
Тромбоциты: $< 180 \times 10^{12}/л$	4 (12,9)	1 (7,1)	2 (25)	1 (11,1)	0	0	0
$180-320 \times 10^{12}/л$	11 (35,5)	3 (21,4)	4 (50)	4 (44,4)	8 (24,2)	5 (33,3)	3 (16,7)
$> 320 \times 10^{12}/л$	16 (51,6)	10 (71,4)	2 (25)	4 (44,4)	25 (75,8)	10 (66,7)	15 (83,3) * (2)
Лейкоциты: $< 4 \times 10^9/л$	2 (6,5)	2 (14,2)	0	0	0	0	0
$4-9 \times 10^9/л$	14 (45,2)	6 (42,9)	3 (37,5)	5 (55,6)	18 (54,5)	8 (53,3)	10 (55,6)
$> 9 \times 10^9 /л$	15 (48,3)	6 (42,9)	5 (62,5)	4 (44,4)	15 (45,5)	7 (46,7)	8 (44,4)
Эозинофилы: 1–5 %	22 (71)	9 (64,3)	6 (75)	7 (77,8)	33 (100)	15 (100)	18 (100)
> 5 %	9 (29) * (3)	5 (35,7) * (1)	2 (25)	2 (22,2)	0	0	0
СОЭ: < 20 мм/ч	4 (12,9)	1 (7,1)	0	3 (33,3)	8 (24,2)	5 (33,3)	3 (16,7)
≥ 20 мм/ч	27 (87,1)	13 (92,9)	8 (100)	6 (66,7)	25 (75,8)	10 (66,7)	15 (83,3)
Примечание — * — статистически значимые различия ($p < 0,05$). ⁽¹⁾ — при сравнении с ЯК; ⁽²⁾ — при сравнении с БК/ПСХ; ⁽³⁾ — при сравнении с ВЗК;							

У большинства пациентов с ВЗК наблюдались анемия, тромбоцитоз, лейкоцитоз, ускорение СОЭ (таблица 3.18). При этом тромбоцитоз был менее характерен для пациентов с БК/ПСХ, чем с изолированным БК (таблица 3.18, $p < 0,05$). Эозинофилия выявлялась при сочетанных заболеваниях с ПСХ, но не при изолированных ВЗК (29% и 0%, соответственно, $p < 0,05$). Различия в содержании эозинофилов зафиксированы между подгруппами ВЗК/ПСХ и ВЗК, а также ЯК/ПСХ и ЯК (таблица 3.18, $p < 0,05$).

Мы ретроспективно оценивали наличие лабораторных синдромов цитолиза и холестаза в дебюте ВЗК у 24 пациентов с сочетанным и 18 пациентов с изолированным течением заболевания кишечника (таблица 3.19).

Таблица 3.19 — Основные сывороточные биохимические показатели в дебюте ВЗК (M±SD)

Показатель	Группа, подгруппа						
	ВЗК/ПСХ				ВЗК		
	ВЗК/ПСХ	ЯК/ПСХ	БК/ПСХ	ВЗКн/ПСХ	ВЗК (всего)	ЯК	БК
	N=24	N=13	N=5	N=6	N=18	N=11	N=7
ЩФ, ЕД/л	518,5± 463,7 * (4)	426,8± 422,9 * (3)	570± 543,8 * (3)	657,6± 586,5* (3)	74,7± 10,5	74,7± 10,5	—
ГГТ, ЕД/л	339,9± 345,6 * (4)	313,2± 441,2 *(3)	377,4± 306,5 *(3)	342,2± 184,9 *(3)	24,2± 12,8	24,2± 12,8	—
АЛТ, ЕД/л	109,9± 119,8* (4)	123,2± 134,7 *(2), (3)	140,2± 121,3 *(2), (3)	60,8±48,4 *(2), (3)	16,7± 8,3	18,7± 7,9	14,7± 8,7
АСТ, ЕД/л	91,3±132,8 * (4)	82,9±123,4 *(2), (3)	143,3± 186,3 *(2), (3)	70,5± 79,9 * (2), (3)	20,3± 4,5	18,9± 3	21,6± 5,6
общий билирубин, мкмоль/л	44,8±46,2 * (4)	33,3±55,5 *(2), (3)	58,5±44,5 *(2), (3)	55,8±97,5 *(2), (3)	9,1±3,1	8,8± 2,2	9,4± 4,1
СРБ, мг/л	18,4±43,2 * (4)	31,2± 61,1	7,1±8 *(1), (2)	7,6±6 *(1), (2), (3)	35,4± 41,7	21,4± 20,6	56,4± 50,6
Примечания							
1 * — статистически значимые различия (p<0,05). ⁽¹⁾ — при сравнении с ЯК/ПСХ; ⁽²⁾ — при сравнении с БК; ⁽³⁾ — при сравнении с ЯК; ⁽⁴⁾ — при сравнении с ВЗК; «—» — нет данных							
2 СРБ — С-реактивный белок							

Активность ЩФ была повышена у 97,7% с ВЗК/ПСХ: у 84,7% с ЯК/ПСХ и всех пациентов с БК/ПСХ и ВЗКн/ПСХ. Повышение активности ГГТ было характерно для всех пациентов с сочетанной патологией. Активность АЛТ была повышена у 69,7% пациентов с сочетанной патологией, из которых 66,7% — ЯК/ПСХ, 88,9% — БК/ПСХ и 55,5% — ВЗКн/ПСХ. Повышение активности АСТ выявлено у 54,5% пациентов с ВЗК/ПСХ: 46,7% — ЯК/ПСХ, 77,7% — БК/ПСХ и 44,9% — ВЗКн/ПСХ.

Отметим, что при ретроспективном анализе установлено, что большинству пациентов с исходным ВЗК в дебюте заболевания кишечника не выполнялось определение биохимических маркеров цитолиза и холестаза.

Уровень СРБ в группе пациентов ВЗК/ПСХ был ниже, чем при классических типах ВЗК (p<0,05). Пациенты с ЯК/ПСХ имели более высокий уровень СРБ, чем с БК/ПСХ и ВЗКн/ПСХ (p<0,05). Причем, содержание СРБ у пациентов с БК/ПСХ и ВЗКн/ПСХ было ниже (p<0,05), чем с изолированным течением ЯК и БК (таблица 3.19).

При сравнении лабораторных данных в дебюте ПСХ и ВЗК установлено, что для

пациентов с ВЗК/ПСХ при постановке диагноза ПСХ была характерна более высокая активность маркеров цитолиза (АЛТ, АСТ) и холестаза (ГГТ), при этом при ЯК/ПСХ отмечалась повышенная активность АСТ, а при БК/ПСХ и ВЗКн/ПСХ – ЩФ ($p < 0,05$).

3.2.3 Результаты лабораторных исследований в период исследования

Средние значения показателей гемограммы пациентов в период исследования представлены в таблицах 3.20, 3.21.

Таблица 3.20 — Основные показатели гемограммы в период исследования ($M \pm SD$)

Показатель	Группа, подгруппа								
	ПСХ			ВЗК/ПСХ			ВЗК		
	ПСХ без ВЗК	ВЗК/ПСХ	ПСХ	ЯК/ПСХ	БК/ПСХ	ВЗКн / ПСХ	ВЗК (все-го)	ЯК	БК
	N=14	N=44	N=58	N=21	N=14	N=9	N=54	N=29	N=25
Гемоглобин, г/л	128,5±29,9	128,1±20,5	128,2±22,9	130,1±21,8	125,5±21,3	127,4±17,6	123,3±23,6	123,8±20,1	123,5±27,9
Тромбоциты, $\times 10^{12}/л$	232,3±102	283,3±139,3*	271,6±132,5	294,4±149,9	327,2±100,1	330,3±160,3	359,8±160,5	355,6±115,2	357,3±212,8
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	5,9±2,5	7,4±2,9	7±2,9	7,1±2,9	7,6±3,4	7,9±2,4	7,2±2,8	7,9±3	6,3±2,2
Эозинофилы, %	3,4±2,9	4,4±4,3	4,1±4	4,7±4,2	3,1±1,7	5,5±3,5	3,5±2	4,1±1,5	2,9±2,4
СОЭ, мм/ч	21,2±16,2	28,1±27	26,5±21,6	22±12,7	27±23,5	44±40,3	20,3±15,3	19,8±15,9	21,1±14,7
Примечание — * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении с ВЗК									

Таблица 3.21 — Частота отклонений основных показателей гемограммы от референтных значений в период исследования, n (%)

Показатель	Группа, подгруппа								
	ПСХ			ВЗК/ПСХ			ВЗК		
	ПСХ без ВЗК	ВЗК/ПСХ	ПСХ	ЯК/ПСХ	БК/ПСХ	ВЗК/ПСХ	ВЗК (все-го)	ЯК	БК
	N=14	N=44	N=58	N=21	N=14	N=9	N=54	N=29	N=25
Гемоглобин: < 70 г/л	1 (7,1)	0	1 (1,7)	0	0	0	1 (1,9)	0	1 (4)
70–90 г/л	0	3 (6,8)	3 (5,2)	1 (4,8)	2 (14,3)	0	4 (7,4)	2 (6,9)	2 (8)

Продолжение таблицы 3.21

Показатель	Группа, подгруппа								
	ПСХ			ВЗК/ПСХ			ВЗК		
	ПСХ без ВЗК	ВЗК/ПСХ	ПСХ	ЯК/ПСХ	БК/ПСХ	ВЗК/ПСХ	ВЗК (всего)	ЯК	БК
N=14	N=44	N=58	N=21	N=14	N=9	N=54	N=29	N=25	
90–120 г/л	2 (14,3)	10 (22,7)	12 (20,7)	4 (19)	2 (14,3)	4 (44,4)	13 (24,1)	8 (27,6)	5 (20)
≥120 г/л	11 (78,6)	31 (70,5)	42 (72,4)	16 (76,2)	10 (71,4)	5 (55,6)	36 (66,7)	19 (65,5)	17 (68)
Тромбоциты: <180×10 ¹² /л	3 (21,4)	7 (15,9)	10 (17,2)	2 (9,5)	4 (28,6)	1 (11,1)	4 (7,4)	1 (3,4)	3 (12)
180–320×10 ¹² /л	7 (50)	23 (52,3)	31 (53,4)	12 (57,1)	7 (50)	4 (44,4)	26 (48,1)	12 (41,4)	14 (56)
>320×10 ¹² /л	4 (28,6)	14 (31,8)	17 (29,3)	7 (33,3)	3 (21,4)	4 (44,4)	24 (44,4)	16 (55,2)	8 (32)
Лейкоциты: <4×10 ⁹ /л	3 (21,4)	2 (4,5)	5 (8,6)	1 (4,8)	0	1 (11,1)	4 (7,4)	1 (3,4)	3 (12)
4–9×10 ⁹ /л	10 (71,4)	30 (68,2)	40 (69)	15 (71,4)	11 (78,6)	4 (44,4)	33 (61,1)	19 (65,5)	14 (56)
>9×10 ⁹ /л	1 (7,1)	12 (27,3)	13 (22,4)	5 (23,8)	3 (21,4)	4 (44,4)	17 (31,5)	9 (31)	8 (32)
Эозинофилы: 1–5 %	10 (71,4)	26 (59,1)	36 (62,1)	13 (61,9)	10 (71,4)	3 (33,3)	44 (81,5)	21 (72,4)	23 (92)
>5 %	4 (28,6)	18 (40,9)	22 (37,9)	8 (38,1)	4 (28,6)	6 (66,7)	10 (18,5) * (1)	8 (27,6)	2 (8)
СОЭ: <20 мм/ч	7 (50)	15 (34,1)	22 (37,9)	7 (33,3)	5 (35,7)	3 (33,3)	24 (44,4)	13 (44,8)	11 (44)
≥20 мм/ч	7 (50)	29 (65,9)	36 (62,1)	14 (66,7)	9 (64,3)	6 (66,7)	30 (55,6)	16 (55,2)	14 (56)
Примечание — * — статистически значимые различия (p<0,05). ⁽¹⁾ — при сравнении с ВЗК/ПСХ									

Эозинофилия была более характерна для пациентов с ВЗК/ПСХ, чем с изолированными ВЗК (p<0,05).

Сравнительная оценка показателей гемограммы выявила, что уровень тромбоцитов у пациентов с ВЗК/ПСХ в период исследования был ниже, чем в дебюте ПСХ и ВЗК (p<0,05).

В таблице 3.22 указаны сывороточные биохимические показатели в период исследования.

Таблица 3.22 — Основные биохимические показатели крови в период исследования (M±SD)

Показатель	Группа, подгруппа								
	ПСХ			ВЗК/ПСХ			ВЗК		
	ПСХ без ВЗК	ВЗК/ПСХ	ПСХ	ЯК/ПСХ	БК/ПСХ	ВЗКн/ПСХ	ВЗК (всего)	ЯК	БК
	N=15	N=47	N=62	N=22	N=15	N=10	N=55	N=30	N=25
ЩФ, ЕД/л	144,1 ± 22,7* ⁽¹⁾	420,3 ± 42,6* ^{(2), (3), (5)}	348,8 ± 272,7	374,4 ± 69,3* ⁽²⁾	435,4 ± 35* ⁽³⁾	480,1 ± 36,4* ^{(2), (3)}	86,7 ± 21,4	88,5 ± 25,6	84,6 ± 17,9
ГГТ, ЕД/л	108,8 ± 29* ⁽¹⁾	332,4 ± 53,7* ^{(2), (3), (5)}	262,8 ± 44,7	328,4 ± 323,4* ⁽²⁾	328,6 ± 272,6* ⁽³⁾	345,7 ± 338,1* ^{(2), (3)}	20,6 ± 6,7	24,2 ± 3,1	23,3 ± 2,5
АЛТ, ЕД/л	50,1 ± 9,9* ⁽¹⁾	122,6 ± 27,9* ^{(2), (3), (5)}	104, ± 17,7	107,8 ± 28,2* ⁽²⁾	135,4 ± 29,6* ⁽³⁾	133,1 ± 26,5* ^{(2), (3)}	14,4 ± 4,5	13,9 ± 5,3	12,9 ± 3,6
АСТ, ЕД/л	41,5 ± 6,7* ⁽¹⁾	96,5 ± 16,3* ^{(2), (3), (5)}	82,9 ± 9,2	85,5 ± 79,7* ⁽²⁾	99,9 ± 87,6* ⁽³⁾	114,6 ± 98,5* ⁽²⁾	17,3 ± 5,4	17,7 ± 5,5	16,8 ± 5,5
Общий билирубин мкмоль/л	19,6 ± 11,2	43 ± 39,1* ^{(2), (3), (5)}	36,8 ± 27,6	57,5 ± 46,8* ⁽²⁾	25,1 ± 24,4* ⁽³⁾	40 ± 38,5* ^{(2), (3)}	9,1 ± 3,5	8,7 ± 3,6	9,8 ± 3,5
Прямой билирубин, мкмоль/л	14,2 ± 12,5	26,7 ± 4,5	20,6 ± 4,5	45,4 ± 42,3	7,5 ± 5,8	29,3 ± 23,3	-	-	-
МНО, абс.	1,05 ± 0,15	1,13 ± 0,21* ⁽²⁾	1,1 ± 0,2	1,24 ± 0,27	1,05 ± 0,11	1,13 ± 0,22	1,02 ± 0,09	0,88 ± 0,01	1,1 ± 0,02
Альбумин, г/л	50,2 ± 15,7	37,5 ± 7,9	41 ± 11,8	34,7 ± 9,3	39,9 ± 6,5	35,6 ± 7,8	41,2 ± 4,4	41,6 ± 2,8	39,7 ± 10,7
Общий холестерин, моль/л	4,5 ± 2	5,1 ± 2,5	5 ± 2,4	4,9 ± 2	4,2 ± 2,5	7,5 ± 2,8	5,1 ± 1,3	5,2 ± 1,3	5,1 ± 1,6
Панкреатическая амилаза, ЕД/л	64,7 ± 52,9	62,6 ± 38,7	63,1 ± 43,7	44,7 ± 30,2	75,6 ± 44,3	78 ± 28,3	70,7 ± 37,7	72,8 ± 51	68,6 ± 20,3
Железо, мкмоль/л	15,9 ± 14,2	11,5 ± 7,8	12,9 ± 9,9	11,5 ± 10,6	13,1 ± 6,7	6,2 ± 0,4	10,8 ± 7,9	10,9 ± 7,8	10,7 ± 8,5
СРБ, мг/л	0,3 ± 0,1* ⁽¹⁾	66,5 ± 65,3* ⁽⁵⁾	64,1 ± 33,7	127,4 ± 122,8* ^{(2), (3)}	27,3 ± 24,5* ⁽⁴⁾	7,6 ± 5,9* ⁽⁴⁾	15,4 ± 41	21,8 ± 52,9	6,8 ± 6,5

Примечания
 1 * — статистически значимые различия (p<0,05). ⁽¹⁾ — при сравнении с ВЗК/ПСХ;
⁽²⁾ — при сравнении с ЯК; ⁽³⁾ — при сравнении с БК; ⁽⁴⁾ — при сравнении с ЯК/ПСХ; ⁽⁵⁾ — при сравнении с ВЗК
 2 СРБ — С-реактивный белок

В период исследования пациенты с ВЗК/ПСХ также, как и в дебюте ПСХ, чаще имели повышение лабораторных маркеров холестаза (ЩФ, ГГТ, $p < 0,05$) и статистически значимо более высокие их значения в сравнении с пациентами с изолированным течением ПСХ и ВЗК (таблица 3.22, рисунок 3.7). Уровень СРБ при ВЗК/ПСХ был выше, чем при классических типах ВЗК и ПСХ ($66,5 \pm 65,3$ мг/л, $15,4 \pm 41$ мг/л и $0,3 \pm 0,1$ мг/л, соответственно, $p < 0,05$).

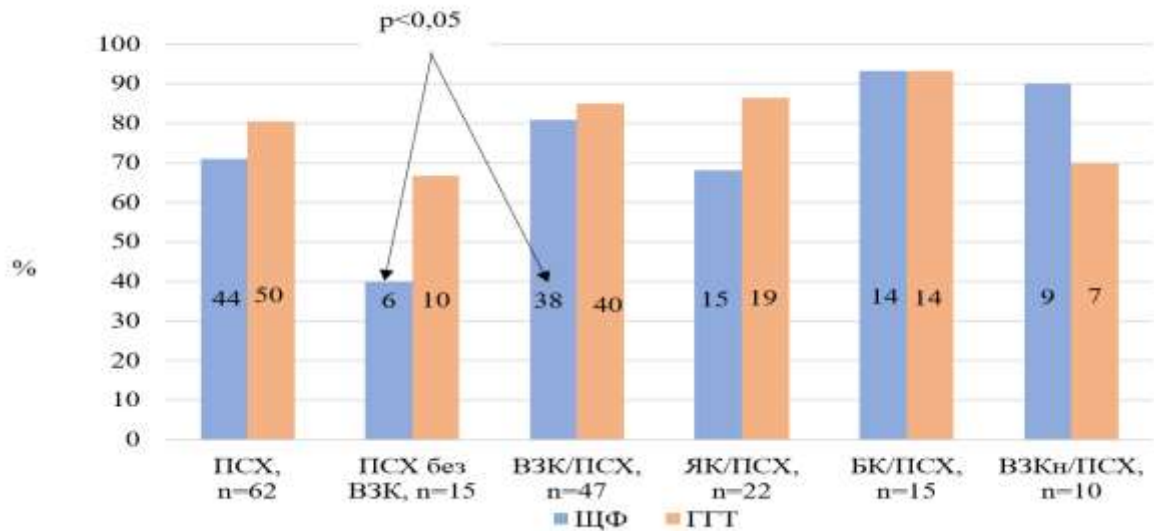


Рисунок 3.7 — Частота повышения лабораторных маркеров холестаза в период исследования (%)

С течением заболеваний для ВЗК/ПСХ в сравнении с изолированным ПСХ наблюдалась большая активность трансаминаз ($p < 0,05$, таблица 3.22).

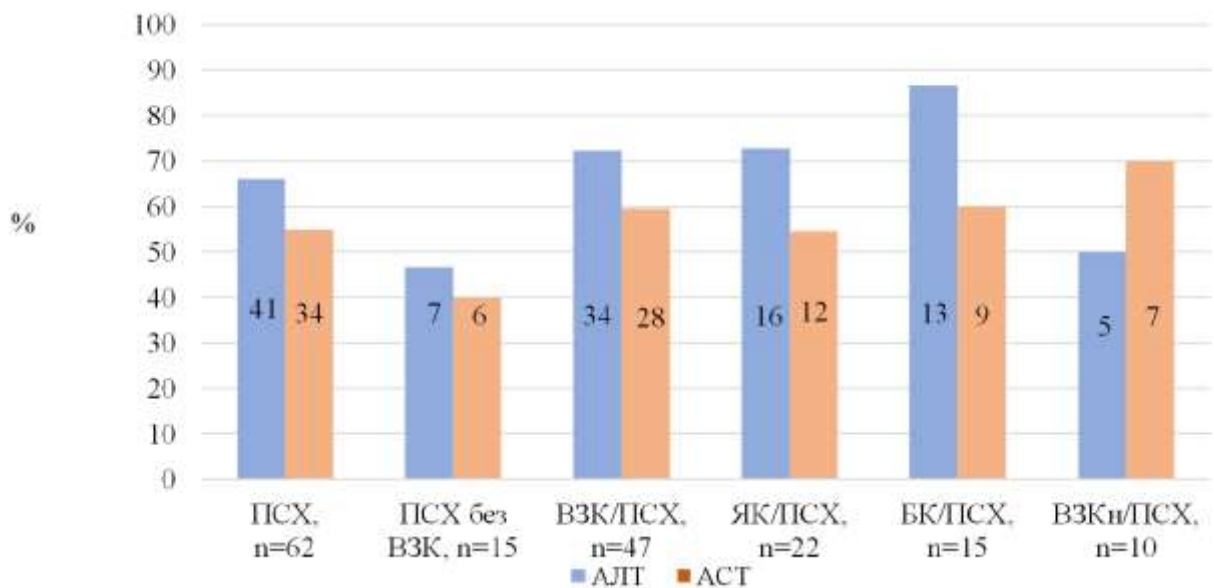


Рисунок 3.8 — Частота повышения активности аланиновой и аспаргиновой трансаминаз (%)

Для выявления возможных предикторов развития сочетанной патологии ВЗК/ПСХ был проведен регрессионный анализ 173 признаков (приложение А). 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

3.9). Построение прогностической модели не производилось в связи с единственным установленным предиктором.

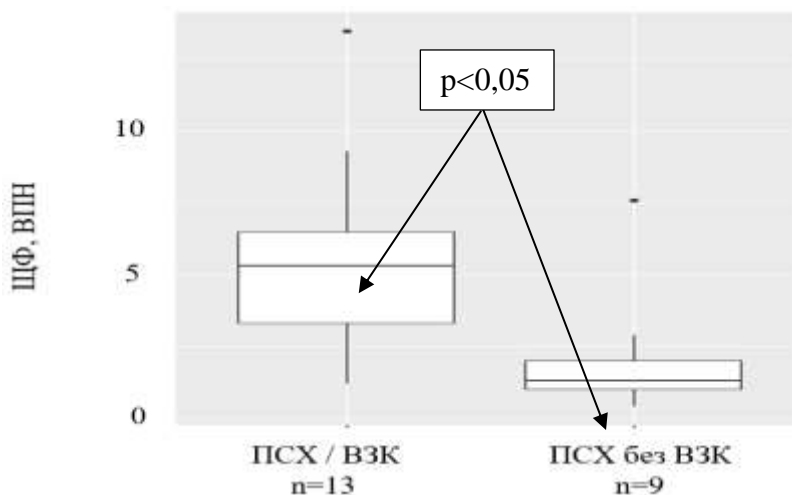


Рисунок 3.9 — Различия в активности ЩФ у пациентов с исходным дебютом ПСХ при сочетании с ВЗК и изолированным течением заболевания печени

Содержание γ -глобулинов и иммуноглобулинов в периферической крови представлено в таблице 3.23.

Таблица 3.23 — Частота повышения и средние показатели иммуноглобулинов и γ -глобулинов в периферической крови у пациентов с ПСХ

Показатель	Количество пациентов, N	ПСХ		
		ПСХ без ВЗК	ВЗК/ПСХ	ПСХ
Средний уровень при повышении (M±SD)				
Ig G, г/л	17	19,9±4,7	22,7±4,7	20,1±4
Ig A, г/л	1	-	4,7	4,7
Ig M, г/л	5	-	4±0,7	4±0,7
Ig G ₄ , г/л	3	2,87	1,37±0,3	1,7±0,2
γ -глобулины, г/л	15	37,4 ± 5,2	22,4±5,2	23±3,4
Частота выявляемости повышенных показателей [n (%)]				
Ig G	29	1 (3,4)	16 (55,2)	17 (58,6)
Ig A	12	0	1 (8,3)	1 (8,3)
Ig M	14	0	5 (35,7)	5 (35,7)
Ig G ₄	7	2 (14,3)	1 (28,6)	3 (42,9)
γ -глобулины, г/л	24	1 (4,2)	14 (58,3)	15 (62,5)
Примечание — Ig — иммуноглобулин				

Установлено, что повышение Ig G и γ -глобулинов наблюдалось более чем у половины пациентов с ПСХ, как при ПСХ/ВЗК, так и при изолированной форме заболевания печени.

Все пациенты, которые соответствовали критериям ПСХ/АИГ имели повышения Ig G (8 человек) и/или γ -глобулинов (7 человек). Но также Ig G и γ -глобулины повышались при классическом течении ПСХ.

Определение аутоантител выполнено у 49 пациентов с ПСХ и 22 пациентов с ВЗК (таблица 3.24).

Таблица 3.24 — Частота выявляемости аутоантител, n (%)

Аутоанти- тела	Группа, подгруппа								
	ПСХ			ВЗК/ПСХ			ВЗК		
	ПСХ без ВЗК N=13	ВЗК/ ПСХ N=36	ПСХ N=49	ЯК/ ПСХ N=17	БК/ ПСХ N=11	ВЗКн /ПСХ N=8	ВЗК (всего) N=22	ЯК N=14	БК N=8
pANCA	5 (38,4)	24 (66,7)	29 (59,2)	11 (64,7)	7 (63,6) * (1)	6 (75)	10 (45,5)	10 (71,4)	0
ANA	5 (38,4)	9 (25)	14 (28,6)	2 (11,8)	3 (27,3)	4 (50)	-	-	-
anti-SMA	4 (30,8)	3 (8,3)	7 (14,3)	2 (11,8)	0	1 (12,5)	-	-	-
AMA	0	1 (2,8)	1 (2)	0	1 (9,1)	0	-	-	-
ASCA Ig G	0	0 * (2)	0	0	0	0	3 (13,6)	0	3 (37,5)
ASCA Ig A	0	0 * (2)	0	0	0 * (1)	0	4 (18,2)	0	4 (50)

Примечание — * — статистически значимые различия ($p < 0,05$). ⁽¹⁾ — при сравнении с БК; ⁽²⁾ — при сравнении с ВЗК; «-» — исследование не выполнялось

У большинства пациентов с ПСХ и ЯК выявлялись pANCA (таблица 3.24). pANCA обнаруживались у $\frac{2}{3}$ пациентов с сочетанными заболеваниями БК/ПСХ и не выявлялись при изолированной БК (таблица 3.24, $p < 0,05$). Наличие pANCA положительно коррелировало с поражением подвздошной кишки у пациентов с ЯК/ПСХ ($p = 0,03$, $\chi^2 = 7,03$). ASCA Ig A, G были характерны для изолированного течения БК и не встречались при сочетанной патологии.

Критериям ПСХ /АИГ соответствовали 15 пациентов этой группы, из которых 26,7% были ANA-позитивны, а 33,3% — anti-SMA-позитивны. Статистически значимых различий в частоте выявления ANA при ПСХ и вариантном синдроме ПСХ/АИГ не выявлено. При ПСХ/АИГ чаще, чем при изолированной форме ПСХ определились anti-SMA (33,3% и 5,9%, соответственно, $p < 0,05$). 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, $p < 0,05$). Следует отметить, что у 1 (4%) пациента с БК/ПСХ нами выявлены не характерные для ПСХ АМА. Этому

пациенту был диагностирован редкий вариантный синдром ПСХ/ПБЦ(Х).

Нами проанализированы частота встречаемости повышения и значения отдельных онкомаркеров при ПСХ (таблица 3.25).

Таблица 3.25 — Частота повышения n (%) и средние показатели некоторых онкомаркеров ($M \pm SD$) при повышении

Онкомаркер	Группа, подгруппа				
	ПСХ			ВЗК/ПСХ	
	ПСХ без ВЗК	ВЗК/ПСХ	ПСХ	ЯК/ПСХ	БК/ПСХ
	N=11	N=17	N=28	N=9	N=5
Средний уровень онкомаркера при повышении					
СА 19-9, Е/мл	-	$1278 \pm 1363,5$	$1278 \pm 1363,5$	$128,7 \pm 16,1^*$	$2427,5 \pm 540,9$
Раковый эмбриональный антиген, нг/мл	-	$7,3 \pm 1,9$	$7,3 \pm 1,9$	$5,6 \pm 0,1$	$9 \pm 0,4$
Частота выявления повышенных показателей					
СА 19-9, %	0	4 (23,5)	4 (14,3)	2 (22,2)	2 (40)
Раковый эмбриональный антиген, %	0	4 (23,5)	4 (14,3)	2 (22,2)	2 (40)
Примечание — * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении с ЯК/ПСХ					

И РЭА, и СА19-9 были повышены у 4 (14,3%) пациентов с ПСХ. Увеличение РЭА и СА19-9 наблюдалось только при ПСХ/ВЗК, но статистически значимых различий с изолированным ПСХ не получено.

Нами не выявлено взаимосвязи между повышением СА19-9 и развитием ХЦК. В то же время установлена положительная корреляция содержания СА19-9 с уровнем лейкоцитов в периферической крови пациентов с ПСХ ($p=0,008$, $r=0,59$).

3.3 Результаты инструментальных исследований

3.3.1. Колоноскопия

3.3.1.1 Колоноскопия при постановке диагноза ПСХ (анамнестические данные)

Нами проанализировано 34 протокола КС, выполненной при постановке диагноза ПСХ.

Эндоскопические изменения слизистой оболочки кишечника выявлялись у 24 (70,6%) пациентов, что чаще, чем эндоскопически интактная слизистая оболочка ($p < 0,05$). У 3 (23,1%) из 13 пациентов, которым выполнялась КС при отсутствии клинической картины ВЗК, выявлено поражение слизистой оболочки подвздошной кишки, которое было классифицировано, как ВЗКн.

У всех пациентов с ВЗК при постановке диагноза ПСХ наблюдался эндоскопически активный воспалительный процесс. При этом не выявлено статистически значимых различий в эндоскопической активности между изучаемыми заболеваниями кишечника (таблица 3.26).

Таблица 3.26 — Эндоскопическая активность ВЗК при постановке диагноза ПСХ

Активность	Группа, подгруппа					
	ПСХ		ВЗК/ПСХ			
	ВЗК/ПСХ, n (%)	ПСХ, n (%)	ЯК/ПСХ, n (%)	БК/ПСХ, n (%)		ВЗКн/ПСХ, n (%)
	N=24	N=34	N=12	N=9		N=3
			А	Б		
Ремиссия/отсутствие поражения	0 *	10 (29,4) *	0 *	0 *	0 *	0
Активность:						
— легкая	6 (25)	6 (17,6)	4 (33,3)	2 (22,2)	2 (22,2)	0
— средняя	8 (33,3)	8 (23,6)	3 (25)	2 (33,3)	3 (33,3)	2 (66,7)
— тяжелая	10 (41,7)	10 (29,4)	5 (41,7)	4 (44,5)	4 (44,5)	1 (33,3)
Примечания						
1 * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении с активностью воспаления						
2 для унификации результатов активность всех нозологических форм ВЗК оценивалась согласно эндоскопическому индексу активности язвенного колита (при БК указана в графе А), а активность атаки БК дополнительно по простому эндоскопическому индексу болезни Крона (указана в графе Б)						

Ретроспективные данные об эндоскопической активности ВЗК в различных отделах кишечника при постановке диагноза ПСХ приведены в таблице 3.27.

Таблица 3.27 — Эндоскопическая активность ВЗК в различных отделах кишечника при постановке диагноза ПСХ

Активность	Группа, подгруппа					
	ПСХ		ВЗК/ПСХ			
	ВЗК/ПСХ, n (%)	ПСХ, n (%)	ЯК/ПСХ, n (%)	БК/ПСХ, n (%)		ВЗКн/ПСХ, n (%)
	N=24	N=34	N=12	N=9		N=3
			А	Б		
Подвздошная кишка						
Ремиссия	10 (41,6)	10 (29,4)	4 (33,3)	4 (44,5)	4 (44,5)	2 (66,7)
Активность						
— легкая	7 (29,2)	7 (20,6)	5 (41,7)	2 (22,2)	2 (22,2)	0
— средняя	7 (29,2)	7 (20,6)	3 (25)	3 (33,3)	3 (33,3)	1 (33,3)
— тяжелая	0	0	0	0	0	0
Правые отделы толстой кишки						
Ремиссия	4 (16,7) *	4 (11,8)	3 (25) *	0 *	0 *	1 (33,3)

Продолжение таблицы 3.27

Активность	Группа, подгруппа					
	ПСХ		ВЗК/ПСХ			
	ВЗК/ПСХ, n (%)	ПСХ, n (%)	ЯК/ПСХ, n (%)	БК/ПСХ, n (%)		ВЗКн/ПСХ, n (%)
	N=24	N=34	N=12	N=9 А	N=3 Б	N=24
Активность						
— легкая	6 (24,8)	6 (17,6)	3 (25)	3 (33,3)	3 (33,3)	0
— средняя	8 (33,7)	8 (23,5)	4 (33,3)	3 (33,3)	3 (33,3)	1 (33,3)
— тяжелая	6 (24,8)	6 (17,6)	2 (16,7)	3 (33,3)	3 (33,3)	1 (33,3)
Левые отделы толстой кишки						
Ремиссия	2 (8,3) *	2 (5,9)	0 *	1 (12,5) *	1 (12,5)	1 (33,3)
Активность						
— легкая	7 (29,2)	7 (20,6)	3 (25)	2 (25)	2 (25)	2 (66,7)
— средняя	5 (20,8)	5 (14,7)	4 (33,3)	1 (12,5)	1 (12,5)	0
— тяжелая	10 (41,7)	10 (29,4)	5 (41,7)	5 (50)	5 (50)	0
Прямая кишка						
Ремиссия	4 (16,7) *	4 (11,8)	0 *	3 (33,3)	3 (33,3)	1 (33,3)
Активность						
— легкая	9 (37,5)	9 (26,5)	5 (41,7)	2 (22,3)	2 (22,3)	2 (66,7)
— средняя	8 (33,3)	8 (23,5)	5 (41,7)	3 (33,3)	3 (33,3)	0
— тяжелая	3 (12,5)	3 (8,8)	2 (16,6)	1 (11,1)	1 (11,1)	0
Примечания						
1 * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении с активностью воспаления						
2 для унификации результатов активность всех нозологических форм ВЗК оценивалась согласно эндоскопическому индексу активности язвенного колита (при БК указана в графе А), а активность атаки БК дополнительно по простому эндоскопическому индексу болезни Крона (указана в графе Б)						

Активный илеит ПСХ имели более половины пациентов с ВЗК/ПСХ. Статистических различий в частоте его выявления между группами нами не определено (таблица 3.27).

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.

При постановке диагноза ПСХ эндоскопически интактную слизистую оболочку прямой кишки на фоне активного илеоколита наблюдали у 16,7% пациентов с ВЗК/ПСХ. Стоит отметить, что отсутствие патологических изменений в прямой кишке встречалось с одинаковой частотой (33,3%) у пациентов с БК/ПСХ и ВЗКн/ПСХ, но не было характерно для ЯК/ПСХ.

Протяженность макроскопических изменений при эндоскопическом исследовании кишечника при постановке диагноза ПСХ представлена в таблице 3.38.

Таблица 3.28 — Протяженность макроскопических изменений при эндоскопическом исследовании кишечника при постановке диагноза ПСХ

Протяженность	Группа, подгруппа				
	ПСХ		ВЗК/ПСХ		
	ВЗК/ПСХ, n (%)	ПСХ, n (%)	ЯК/ПСХ, n (%)	БК/ПСХ, n (%)	ВЗКн/ПСХ, n (%)
	N=24	N=34	N=12	N=9	N=3
Монреальская классификация язвенного колита по локализации поражения					
Левосторонний колит	4 (16,6) *	4 (11,8)	3 (25)	0	1 (33,3)
Распространенный колит	20 (83,3)	20 (58,8)	9 (75)	7 (77,8)	2 (66,7)
Монреальская классификация болезни Крона по локализации поражения					
Колит	4 (16,7)	4 (11,8)	-	4 (44,4)	-
Илеоколит	5 (20,8)	5 (14,7)	-	5 (65,6)	-
Примечание — * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении с распространенным колитом					

В целом для пациентов с ВЗК был более характерен распространенный колит (83,3% пациентов, $p < 0,05$), в 16,6% случаев диагностировался левосторонний колит. Изолированный проктит не был характерен для ВЗК/ПСХ.

У всех пациентов с БК на основании данных КС установлена нестриктурирующая, непенетрирующая (воспалительная) форма заболевания кишечника.

Нами не выявлено взаимосвязей между эндоскопическими особенностями поражения кишечника (активностью, протяженностью поражения) и характеристиками ПСХ (клинической, лабораторной, морфологической активностью, стадией фиброза).

3.3.1.2 Колоноскопия при постановке диагноза ВЗК (анамнестические данные)

Нами было проанализировано 40 протоколов КС пациентов с ПСХ и 50 протоколов КС пациентов с ВЗК, выполненной при постановке диагноза заболевания кишечника (таблица 3.29).

Таблица 3.29 — Эндоскопическая активность ВЗК при постановке диагноза

Активность	Группа, подгруппа						
	ВЗК/ ПСХ, n (%)	ВЗК/ПСХ				ВЗК	
		ЯК/ ПСХ, n (%)	БК/ПСХ, n (%)		ВЗКн/ ПСХ, n (%)	ЯК, n (%)	БК, n (%)
	N=40	N=16	N=14		N=10	N=26	N=24
А			Б				
Ремиссия	0 *	0 *	0	0 *	0 *	0 *	0 *
Активность							
— легкая	8 (20)	1 (6,3)	5 (35,7)	3 (21,4)	4 (40)	2 (7,7) *(1)	5 (20,8)
— средняя	17 (42,5)	6 (37,5)	5 (35,7)	7 (50)	4 (40)	10 (38,5)	9 (37,5)
— тяжелая	15 (37,5)	9 (56,2)	4 (28,6)	4 (28,6)	2 (20)	14 (53,8)	10 (41,7)
Примечания 1 * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении с активностью воспаления 2 для унификации результатов активность всех нозологических форм ВЗК оценивалась согласно эндоскопическому индексу активности язвенного колита (при БК указана в графе А), а активность атаки БК дополнительно по простому эндоскопическому индексу болезни Крона (указана в графе Б)							

При ВЗК/ПСХ различные степени эндоскопической активности ВЗК встречались с сопоставимой частотой.

При эндоскопической оценке у 2 (14,3%) пациентов с БК/ПСХ выявлено редкое для сочетанной патологии поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта (гастрит).

Эндоскопическая активность в различных отделах кишечника, наблюдавшаяся при постановке диагноза ВЗК, представлена в таблице 3.30.

Таблица 3.30 — Эндоскопическая активность по отделам кишечника при постановке диагноза ВЗК

Активность	Группа, подгруппа						
	ВЗК/ ПСХ, n (%)	ВЗК/ПСХ				ВЗК	
		ЯК/ ПСХ, n (%)	БК/ПСХ, n (%)		ВЗКн/ ПСХ, n (%)	ЯК, n (%)	БК, n (%)
	N=40	N=16	N=14		N=10	N=26	N=24
А			Б				
Подвздошная кишка							
Ремиссия	18 (45)	8 (50)	4 (28,6)	4 (28,6)	6 (60)	22 (84,6) *(1)	6 (25)
Активность							

Продолжение таблицы 3.30

Активность	Группа, подгруппа						
	ВЗК/ ПСХ, n (%)	ВЗК/ПСХ				ВЗК	
		ЯК/ ПСХ, n (%)	БК/ПСХ, n (%)		ВЗКн/ ПСХ, n (%)	ЯК, n (%)	БК, n (%)
			N=14				
N=40	N=16	А	Б	N=10	N=26	N=24	
— легкая	10 (25)	3 (18,7)	4 (28,6)	4 (28,6)	3 (30)	4 (15,4)	6 (25)
— средняя	8 (20)	0	6 (42,8)	6 (42,8)	1 (10)	0	10 (41,6)
— тяжелая	4 (10)	5 (31,3)	0	0	0	0	2 (8,3)
Правые отделы толстой кишки							
Ремиссия	14 (35)	3 (18,8)	5 (35,7)	5 (35,7)	6 (60)	14 (53,8)	13 (54,2)
Активность							
— легкая	5 (12,5)	1 (6,3)	2 (14,3)	2 (14,3)	2 (20)	6 (23,1)	0
— средняя	11 (27,5)	5 (31,3)	4 (28,6)	5 (35,7)	1 (10)	2 (7,7)	1 (4,2)
— тяжелая	10 (25)	7(43,8)	3 (21,4)	2 (14,3)	1 (10)	4 (15,4)	11 (41,7)
Левые отделы толстой кишки							
Ремиссия	6 (15)	0	4 (28,6)	4 (28,6)	2 (20)	0	9 (37,5)
Активность							
— легкая	6 (15)	0	3 (21,4)	3 (21,4)	3 (30)	3(11,5)	0
— средняя	16 (40)	9 (56,3)	3 (21,4)	3 (21,4)	4 (40)	11 (42,3)	1 (4,2)
— тяжелая	12 (30)	7 (43,7)	4 (28,6)	4 (28,6)	1 (10)	12 (46,2)	14 (58,3)
Прямая кишка							
Ремиссия	9 (22,5)	1 (6,2)	5(35,7)	5(35,7)	3(30)	0	12 (50)
Активность							
— легкая	8 (20)	1 (6,2)	4 (28,6)	3 (21,4)	4 (40)	2 (7,7)	0
— средняя	13 (32,5)	7 (43,8)	3 (21,4)	4 (28,6)	2 (20)	10 (38,5)	3 (12,5)
— тяжелая	10 (25)	7 (43,8)	2 (14,3)	2 (14,3)	1 (10)	14 (53,8)	9 (37,5)
Примечания							
1 * — статистически значимые различия ($p<0,05$). ⁽¹⁾ — при сравнении с ЯК/ПСХ;							
2 для унификации результатов активность всех нозологических форм ВЗК оценивалась согласно эндоскопическому индексу активности язвенного колита (при БК указана в графе А), а активность атаки БК дополнительно по простому эндоскопическому индексу болезни Крона (указана в графе Б)							

В целом эндоскопические признаки поражения подвздошной кишки встречались у 55% пациентов с сочетанной патологией ВЗК/ПСХ, чаще при ЯК/ПСХ, чем при изолированном ЯК ($p<0,05$).

У 6 (15%) пациентов с ВЗК/ПСХ [4 (28,6%) с БК/ПСХ и 2 (20%) с ВЗКн/ПСХ] наблюдалось преобладание активности воспаления в правой половине толстой кишки.

Эндоскопически интактная слизистая оболочка прямой кишки встречалась у 22,5% пациентов с ВЗК/ПСХ. У 6,2% пациентов с ЯК/ПСХ при постановке диагноза ВЗК (и до назначения терапии) на фоне активного илеоколита отсутствовали эндоскопические признаки

повреждения слизистой оболочки прямой кишки, но достоверных различий с классической формой ЯК не получено ($p>0,05$). При БК/ПСХ и ВЗКн/ПСХ прямая кишка не была вовлечена в воспалительный процесс у трети пациентов.

Оценка протяженности поражения макроскопических изменений кишечника при постановке диагноза ВЗК представлена в таблице 3.31.

Таблица 3.31 — Протяженность макроскопических изменений при эндоскопическом исследовании кишечника при постановке диагноза ВЗК

Протяжен- ность	Группа, подгруппа					
	ВЗК/ ПСХ, n (%)	ВЗК/ПСХ			ВЗК	
		ЯК/ПСХ, n (%)	БК/ПСХ, n (%)	ВЗКн/ ПСХ, n (%)	ЯК, n (%)	БК, n (%)
	N=40	N=16	N=14	N=10	N=26	N=24
Монреальская классификация язвенного колита по локализации поражения						
Левосторон- ный колит	8 (20) * ⁽¹⁾	3 (18,8) * ⁽¹⁾	1 (7,1) * ⁽¹⁾	4 (40)	14 (53,8)	-
Распростра- ненный колит	30 (75)	13 (81,3)	11 (78,6)	6 (60)	12 (46,2)	-
Монреальская классификация болезни Крона по локализации поражения						
Терминаль- ный илеит	2 (5)	-	2 (14,3)	-	-	5 (20,8)
Колит	4 (10)	-	4 (28,6)	-	-	6 (25)
Илеоколит	8 (20)	-	8 (57,1)	-	-	13 (54,2)
Примечание — * — статистически значимые различия $p<0,05$. ⁽¹⁾ — при сравнении с распространенным колитом						

Для ВЗК/ПСХ был характерен распространенный колит (75%).

Все 14 пациентов с БК/ПСХ при постановке диагноза ВЗК имели нестриктурирующую, непенетрирующую (воспалительную) форму заболевания кишечника. Среди пациентов с изолированным течением БК эта форма заболевания встречалась у 18 (75%) пациентов, 4 (16,7%) пациента имели стриктурирующую, а 2 (8,3%) пациента – пенетрирующую форму заболевания.

3.3.1.3 Результаты колоноскопии в период проведения исследования

В период исследования КС выполнялась 54 пациентам с ПСХ, а также 48 пациентам из групп контроля.

Так, КС была проведена у 17 пациентов с ПСХ без клинической картины патологии кишечника. У 2 (11,8%) из этих пациентов при исследовании были выявлены эндоскопические признаки БК (изолированный илеит). Отметим, что при постановке диагноза ПСХ им уже выполнялась скрининговая КС, но патологии слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки тогда обнаружено не было. Срок от дебюта ПСХ до выявления БК составил $2,6 \pm 0,8$ лет. Эндоскопически интактная слизистая оболочка подвздошной, толстой кишки в период исследования наблюдалась у 18 (33,3%) пациентов с ПСХ, в том числе ремиссия илеоколита диагностировалась у 3 (7,7%) пациентов с ВЗК/ПСХ, а 15 (27,8%) пациентов не имели ВЗК.

У большинства пациентов во всех подгруппах ВЗК выявлялись эндоскопические признаки активного заболевания (таблица 3.32).

Таблица 3.32 — Эндоскопическая активность ВЗК в период исследования

Активность	Группа, подгруппа							
	ПСХ		ВЗК/ПСХ			ВЗК		
	ВЗК/ПСХ, n (%)	ПСХ, n (%)	ЯК/ПСХ, n (%)	БК/ПСХ, n (%)		ВЗКн/ПСХ, n (%)	ЯК, n (%)	БК, n (%)
	N=39	N=54	N=19	N=14		N=6	N=29	N=19
				А	Б			
Ремиссия	4 (10,3) * (1)	4 (7,4) * (1)	1 (5,3) * (1)	2 (14,4)	2 (14,4) * (1)	1 (16,7) * (1)	1 (3,4) * (1)	4 (21,1) * (1)
Активность								
— легкая	5 (12,8)	5 (9,3)	2 (10,6)	2 (14,4)	1 (7,2)	1 (16,7)	1 (3,4)	1 (5,2)
— средняя	15 (38,5)	15 (27,8)	6 (31,6)	6 (42,8)	7 (50)	3 (50)	6 (20,7)	6 (31,6)
— тяжелая	15 (38,5)	15 (27,8)	10 (52,6)	4 (28,6)	4 (28,6)	1 (16,7)	21 (72,5)	8 (42,1)
Примечания 1 * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении с активностью воспаления 2 для унификации результатов активность всех нозологических форм ВЗК оценивалась согласно эндоскопическому индексу активности язвенного колита (при БК указана в графе А), а активность атаки БК дополнительно по простому эндоскопическому индексу болезни Крона (указана в графе Б)								

Нами не было установлено взаимосвязей между клинической и эндоскопической активностью ВЗК ($p > 0,05$).

Данные об активности воспаления в различных отделах кишечника представлены в таблице 3.33.

Таблица 3.33 — Эндоскопическая активность ВЗК по отделам кишечника в период исследования

Актив- ность	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=15	N=39	N=54	N=19	N=14		N=6	N=29	N=19
А		Б							
Подвздошная кишка									
Ремиссия	15 (100)	20 (51,3)	32 (59,3)	9 (47,4) * ⁽¹⁾	8 (57,3)	8 (57,3)	3 (50) * ⁽¹⁾	27 (93,1)	8 (42,1)
Активность									
— легкая	0	8 (20,1)	8 (14,8)	5 (26,3)	2 (14,3)	1 (7,1)	1 (16,7)	0	3 (15,8)
— средняя	0	4 (10,3)	4 (7,4)	0	3 (21,4)	4 (30,8)	1 (16,7)	2 (6,9)	8 (42,1)
— тяжелая	0	7 (8,6)	7 (13)	5 (26,3)	1 (7,1)	1 (7,1)	1 (16,7)	0	0
Правые отделы толстой кишки									
Ремиссия	15 (100)	14 (35,9)	29 (53,7)	6 (31,6)	5 (35,7)	5 (35,7)	3 (50)	16 (55,2)	13 (68,4)
Активность									
— легкая	0	8 (20,5)	8 (14,8)	2 (10,5)	1 (7,1)	0	1 (16,7)	1 (3,4)	2 (10,5)
— средняя	0	9 (23)	9 (16,7)	8 (42,1)	4 (28,6)	5 (35,7)	1 (16,7)	5 (17,2)	1 (5,3)
— тяжелая	0	8 (20,5)	8 (14,8)	3 (15,8)	4 (28,6)	4 (28,6)	1 (16,7)	7 (24,2)	3 (15,8)
Левые отделы толстой кишки									
Ремиссия	15 (100)	7 (17,9)	22 (40,7)	1 (5,3)	4 (28,6)	4 (28,6)	2 (33,3)	2 (6,9)	6 (31,6)
Активность									
— легкая	0	3 (7,7)	3 (5,6)	2 (10,5)	0	0	1 (16,7)	2 (6,9)	1 (5,2)
— средняя	0	15 (38,5)	15 (27,8)	6 (31,6)	6 (42,9)	6 (42,9)	3 (50)	6 (20,7)	4 (21,1)
— тяжелая	0	14 (35,9)	14 (25,9)	10 (52,6)	4 (28,6)	4 (28,6)	0	19 (65,5)	8 (42,1)
Прямая кишка									
Ремиссия	15 (100)	10 (25,6)	25 (46,3)	1 (5,2)	7 (50)	7 (50)	2 (33,3)	1 (3,6)	9 (31,6)
— легкая	0	8 (20,6)	8 (14,8)	4 (21,1)	1 (7,1)	1 (7,1)	3 (50)	1 (3,6)	2 (10,5)
— средняя	0	14 (35,9)	14 (25,9)	8 (42,1)	5 (35,7)	5 (35,7)	1 (16,7)	6 (21,4)	5 (26,3)
— тяжелая	0	7 (17,9)	7 (13)	6 (31,6)	1 (7,1)	1 (7,1)	0* ⁽¹⁾	21 (71,4)	6 (31,6)

Продолжение таблицы 3.33

<p>Примечания</p> <p>1 * — статистически значимые различия ($p < 0,05$). ⁽¹⁾ — при сравнении с ЯК;</p> <p>2 для унификации результатов активность всех нозологических форм ВЗК оценивалась согласно эндоскопическому индексу активности язвенного колита (при БК указана в графе А), а активность атаки БК дополнительно по простому эндоскопическому индексу болезни Крона (указана в графе Б)</p>
--

В целом 40,7% пациентов с ПСХ при включении в исследование имели эндоскопические признаки активного воспаления слизистой оболочки подвздошной кишки. Ретроградный илеит был более характерен для ассоциированного с ЯК/ПСХ, ВЗКн/ПСХ, чем для изолированного ЯК ($p < 0,05$).

Правостороннее преобладание эндоскопического воспаления диагностировалось у 6 (15,4%) пациентов с ВЗК/ПСХ: 4 (28,6%) – с БК/ПСХ и 2 (33,3%) – с ВЗКн/ПСХ.

Эндоскопически интактная ректальная слизистая оболочка на фоне активного илеоколита диагностировалась у 6 (15,4%) пациентов с ВЗК/ПСХ, из которых 5 (35,7%) с БК/ПСХ и 1 (16,7%) с ВЗКн/ПСХ.

Протяженность поражения кишечника по Монреальской шкале для ЯК и БК в период исследования представлена в таблице 3.34.

Таблица 3.34 — Протяженность макроскопических изменений при эндоскопическом исследовании кишечника в период исследования

Протяжен- ность	Группа, подгруппа						
	ПСХ		ВЗК/ПСХ			ВЗК	
	ВЗК/ ПСХ, n (%)	ПСХ, n (%)	ЯК/ ПСХ, n (%)	БК/ ПСХ, n (%)	ВЗКн/ ПСХ, n (%)	ЯК, n (%)	БК, n (%)
	N=39	N=54	N=19	N=14	N=6	N=29	N=19
Ремиссия	4 (10,3)	4 (7,4)	1 (5,3)	2 (14,2)	1 (16,7)	1 (3,4)	4 (21,1)
Монреальская классификация язвенного колита по локализации поражения							
Проктит	0	0	0	0	0	1 (3,4)	-
Левосторон- ный колит	8 (20,5) *	8 (14,8)	5 (26,3) *	1 (7,1) *	2 (33,3)	14 (48,4)	-
Распростра- ненный колит	25 (64,1)	25 (44,4)	13 (68,4)	9 (64,3)	3 (50)	13 (44,8)	-
Монреальская классификация болезни Крона по локализации поражения							
Терминальный илеит	2 (5,1)	2 (3,7)	-	2 (14,3)	-	-	2 (10,5)
Колит	6 (15,4)	6 (11,1)	-	6 (42,9)	-	-	4 (21,1)

Продолжение таблицы 3.34

Протяжен- ность	Группа, подгруппа						
	ПСХ		ВЗК/ПСХ			ВЗК	
	ВЗК/ ПСХ, n (%)	ПСХ, n (%)	ЯК/ ПСХ, n (%)	БК/ ПСХ, n (%)	ВЗКн/ ПСХ, n (%)	ЯК, n (%)	БК, n (%)
	N=39	N=54	N=19	N=14	N=6	N=29	N=19
Илеоколит	4 (10,3)	4 (7,4)	-	4 (28,6)	-	-	9 (47,3)
Примечание — * — статистически значимые различия (p<0,05) — при сравнении с распространенным колитом							

В период исследования ВЗК, сочетающимся с ПСХ также был характерен распространенный колит.

Данные о протяженности и активности воспаления в различных отделах толстой кишки при постановке диагноза ПСХ, ВЗК и в период исследования были сопоставимы.

Все пациенты (14 человек) с БК/ПСХ имели нестриктурирующую, непенетрирующую (воспалительную) форму заболевания кишечника. При изолированном течении БК нестриктурирующая, непенетрирующая (воспалительная), стриктурирующая и пенетрирующая формы заболевания диагностировались у 8 (42,1%), 9 (47,4%), 2 (10,5%) пациентов, соответственно. Таким образом, с течением заболевания у пациентов с БК/ПСХ реже, чем при изолированной форме заболевания кишечника развивалась стриктурирующая форма (p<0,05).

Анализ отдельных эндоскопических характеристик позволил определить ряд особенностей изучаемых заболеваний (таблица 3.35).

Таблица 3.35 — Частота выявления отдельных эндоскопических признаков у пациентов с ВЗК

Признаки	Группа, подгруппа						
	ПСХ		ВЗК/ПСХ			ВЗК	
	ПСХ без ВЗК, n (%)	ВЗК/ ПСХ, n (%)	ЯК/ ПСХ, n (%)	БК/ ПСХ, n (%)	ВЗКн/ П СХ, n (%)	ЯК, n (%)	БК, n (%)
	N=15	N=39	N=19	N=14	N=6	N=29	N=19
Характер поражения							
Непрерывное	0	14 (35,9)	9 (47,4)	4 (28,6)	1 (16,7) * (1)	28 (96,6)	7 (36,8)
Очаговое	0	19 (48,7)	5 (26,3)	9 (64,3)	5 (83,3) * (1)	0	10 (52,3)
Сливающееся	0	6 (15,4)	5 (26,3)	1 (7,1)	0	1 (3,4)	2 (10,5)
Граница поражения							
Четкая	0	14 (35,9)	6 (31,6)	5 (35,7) * (2)	3 (50) * (1)	29 (100)	14 (73,7)
Нечеткая	0	25 (64,1)	13 (68,4)	9 (64,3) * (2)	3 (50) * (1)	0	5 (26,3)

Продолжение таблицы 3.35

Признаки	Группа, подгруппа						
	ПСХ		ПСХ/ВЗК			ВЗК	
	ПСХ без ВЗК, n (%)	ВЗК/ ПСХ, n (%)	ЯК/ ПСХ, n (%)	БК/ ПСХ, n (%)	ВЗКн/ ПСХ, n (%)	ЯК, n (%)	БК, n (%)
	N=15	N=39	N=19	N=14	N=6	N=29	N=19
Другие признаки							
Язвы	0	18 (46,2)	7 (36,8)	10 (71,4)	1 (16,7)	14 (48,3)	11 (57,9)
— менее 5 мм	0	29 (74,4)	16 (84,3)	7 (50)	6 (100)	10 (35,7)	7 (36,4)
— 6-20 мм	0	10 (25,6)	3 (15,7)	7 (50)	0	15 (57,1)	12 (63,6)
Глубокие	0	4 (10,3)	0	4 (30)	0	2 (7,2)	9 (47,4)
Поверхностные	0	35 (89,7)	19 (100)	10 (70)	6 (100)	29 (100)	10 (52,6)
Свищи	0	0	0	0	0	0	2(10,5)
Сужение просвета кишки / стриктура	0/0	0/0	0/0	0*/0	0/0	0/0	6 (31,6)/ 3 (15,8)
Симптом «булыжной мостовой»	0	1 (2,6)	0	1 (7,1)	0	0	5 (26,3)
Примечание — * — статистически значимые различия ($p < 0,05$). ⁽¹⁾ — при сравнении с ЯК; ⁽²⁾ — при сравнении с БК							

Сужения просвета кишки при БК/ПСХ выявлялось статистически реже, чем при изолированной форме заболевания кишечника (0% против 31,6%, соответственно, $p < 0,05$). У пациентов с ВЗКн/ПСХ в отличие от изолированного течения ЯК, чаще имелся очаговый характер воспаления слизистой оболочки кишечника с нечеткой границей поражения (таблица 3.35).

У 3 (7,7%) пациентов с сочетанной патологией на фоне высокой эндоскопической активности ВЗК выявлены полиповидные образования, которые после проведения морфологического исследования были классифицированы, как КРР – у 1 (2,6%) пациента с БК/ПСХ, интраэпителиальная неоплазия высокой степени – у 1 (2,6%) пациента с ЯК/ПСХ, интраэпителиальная неоплазия низкой степени – у 1 (2,6%) пациента с ЯК/ПСХ. Все новообразования локализовались в правых отделах толстой кишки.

3.3.2. Результаты магнитнорезонансной холангиографии

3.3.2.1 Результаты магнитно-резонансной холангиографии при постановке диагноза ПСХ (анамнестические данные)

Проведен ретроспективный анализ протоколов МРХПГ 45 пациентов (в том числе 30 пациентов с ВЗК), выполненных при постановке диагноза ПСХ. Холангиографические изменения оценивались по Амстердамской классификации (2010) (таблица 3.36).

Таблица 3.36 — Холангиографические изменения (согласно Амстердамской классификации, 2010) при постановке диагноза ПСХ

Стадия	Группа, подгруппа					
	ПСХ			ВЗК/ПСХ		
	ПСХ без ВЗК, n (%)	ВЗК/ ПСХ, n (%)	ПСХ, n (%)	ЯК/ ПСХ, n (%)	БК/ ПСХ, n (%)	ВЗКн/ ПСХ, n (%)
N=15	N=30	N=45	N=13	N=11	N=6	
Внутрипеченочные протоки						
0 стадия	10 (66,7)	17 (56,7)	27 (60)	5 (38,5) *	10 (90,9)	2 (33,3) *
1 стадия	5 (33,3)	7 (23,3)	12 (26,7)	2 (15,4)	1 (9,1)	4 (66,7)
2 стадия	0	6 (20)	6 (13,3)	6 (46,1)	0	0
3 стадия	0	0	0	0	0	0
Внепеченочные протоки						
0 стадия	10 (66,7)	12 (40)	22 (48,9)	3 (23,1)	7 (63,6)	2 (33,3)
1 стадия	0	2 (6,7)	2 (4,4)	1 (7,7)	0	1 (16,7)
2 стадия	5 (33,3)	9 (30)	14 (31,1)	4 (30,8)	2 (18,2)	3 (50)
3 стадия	0	7 (23,3)	7 (15,6)	5 (38,4)	2 (18,2)	0
4 стадия	0	0	0	0	0	0
Примечание — * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) — при сравнении с БК/ПСХ						

При постановке диагноза ПСХ поражение протоков было выявлено у 32 (71,1%) пациентов, в том числе у 18 (40%) пациентов с ПСХ имелись изменения внутрипеченочных, а 23 (51,1%) – внепеченочных протоков. Для всех групп не были характерны продвинутые стадии поражения внепеченочных протоков (таблица 3.33). Для БК/ПСХ в отличие от ЯК/ПСХ, ВЗКн/ПСХ было менее характерно повреждение внутрипеченочных протоков ($p < 0,05$, таблица 3.36).

3.3.2.2 Результаты магнитно-резонансной холангиографии в период исследования

В период исследования МРХПГ выполнена 30 пациентам с ПСХ, из которых ВЗК имел 21 (70%) человек (таблица 3.37).

Таблица 3.37 — Холангиографические изменения (согласно Амстердамской классификации, 2010) при проведении исследования

Стадия	Группа, подгруппа					
	ПСХ			ВЗК/ПСХ		
	ПСХ без ВЗК, n (%)	ВЗК/ПСХ, n (%)	ПСХ, n (%)	ЯК/ПСХ, n (%)	БК/ПСХ, n (%)	ВЗКн/ПСХ, n (%)
	N=9	N=21	N=30	N=9	N=8	N=4
Внутрипеченочные протоки						
0 стадия	4 (44,4)	9 (42,9)	13(43,4)	3(33,3)	6 (75)	0
1 стадия	4 (44,4)	3 (14,2)	7 (23,3)	0	0	3 (75)
2 стадия	1 (11,2)	9 (42,9)	10 (33,3)	6 (66,7)	2 (25)	1 (25)
3 стадия	0	0	0	0	0	0
Внепеченочные протоки						
0 стадия	4 (44,4)	3 (14,3)	7 (23,3)	1 (11,1)	2 (25)	0
1 стадия	2 (22,2)	5 (23,8)	7 (23,3)	1 (11,1)	3 (37,5)	1 (25)
2 стадия	1 (11,2)	7 (33,3)	8 (26,7)	3 (33,3)	2 (25)	2 (50)
3 стадия	2 (22,2)	6 (28,6)	8 (26,7)	4 (44,5)	1 (12,5)	1 (25)
4 стадия	0	0	0	0	0	0

Признаки патологических изменений желчных протоков были выявлены у 25 (83,3%) пациентов с ПСХ, из которых внутрипеченочных — у 17 (56,6%) пациентов, внепеченочных — у 23 (76,7%) пациентов.

Поражение внутрипеченочных протоков было более характерно для ЯК/ПСХ (66,7 %), ВЗКн/ПСХ (100%) и БК/ПСХ (25%).

С течением заболевания от постановки диагноза ПСХ (таблица 3.36) до включения в исследование (таблица 3.37) отмечено увеличение частоты поражения внутри- и внепеченочных протоков во всех группах ПСХ, однако статистически значимые значения не достигнуты.

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

3.4 Клинические, анамнестические, лабораторные и инструментальные характеристики особых форм первичного склерозирующего холангита, сочетающиеся с воспалительными заболеваниями кишечника

3.4.1 Первичный склерозирующий холангит мелких протоков и воспалительные заболевания кишечника

ПСХ мелких протоков наблюдался у 23 (37,1%) пациента общей группы исследования ПСХ, при этом сочетался с ВЗК у 15 (65,2%) пациентов. Статистически значимых различий в частоте выявления ВЗК между ПСХ мелких протоков и классической формой ПСХ [в которой ВЗК выявлялся у 32 (82,1%) пациентов] нами не было обнаружено. Различные нозологические формы ВЗК диагностировались при ПСХ мелких протоков с сопоставимой частотой: ЯК, БК и ВЗКн у 5 (33,3%), 6 (40%) и 4 (26,7%) пациентов, соответственно.

При анализе протоколов КС установлено, что у пациентов с ПСХ мелких протоков/ВЗК при постановке ВЗК чаще выявлялась интактная ректальная слизистая оболочка на фоне активного илеоколита, чем у пациентов с классическим ПСХ/ВЗК [7 (46,7%) из 15 против 2 (8%) из 25 пациентов, соответственно, $p < 0,05$], (рисунок 3.10). Частота выявления эндоскопически интактной слизистой оболочки прямой кишки при манифестации ПСХ и в период проведения исследования не различалась между группами (рисунок 3.10).

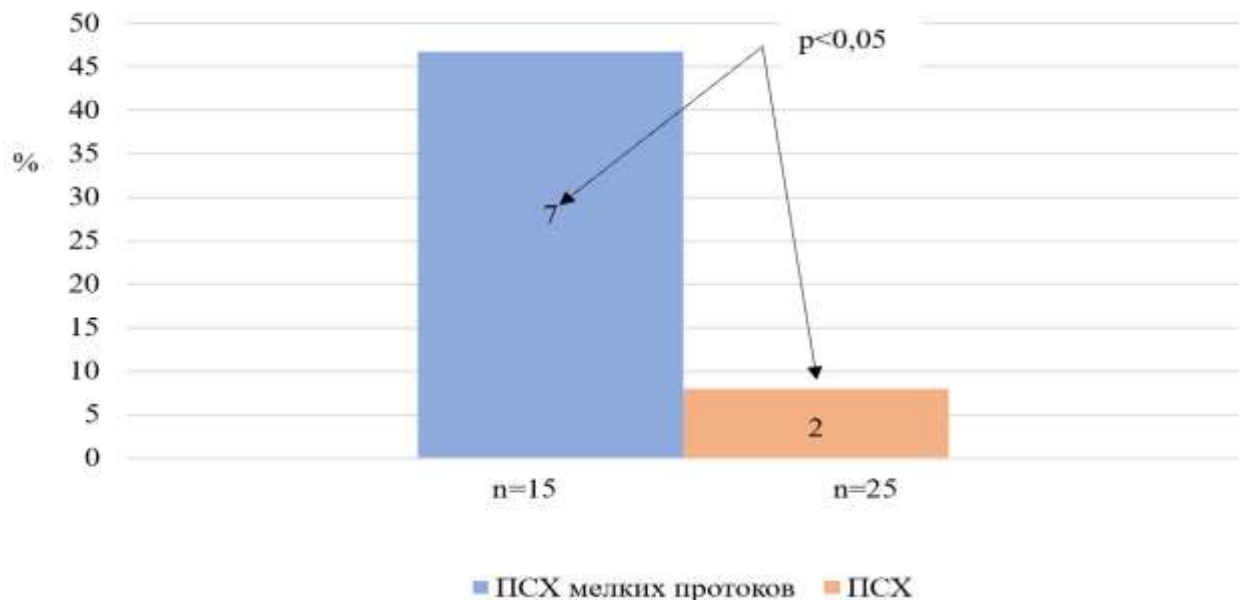


Рисунок 3.10 — Частота выявления эндоскопически интактной слизистой оболочки прямой кишки на фоне активного илеоколита при постановке диагноза ВЗК

3.4.2 Первичный склерозирующий холангит с признаками аутоиммунного гепатита (перекрестный синдром) и воспалительные заболевания кишечника

Из всех пациентов с ПСХ 16 (25,8%) человек имели ПСХ/АИГ. У большинства пациентов с ПСХ/АИГ также наблюдались и ВЗК [у 13 (81,3%) пациентов]: ЯК, БК и ВЗКн выявлялись у 6 (37,5%), 6 (37,5 %) и 1 (6,3%) пациентов, соответственно. ВЗК при ПСХ/АИГ и классическом варианте ПСХ встречались с сопоставимой частотой [13 (81,3%) и 34 (73,9%) пациентов, соответственно].

ПСХ/АИГ чаще диагностировался у мужчин, чем у женщин [12 (75%) и 4 (25%) пациентов, соответственно, $p < 0,05$). ПСХ при вариантном синдроме с АИГ дебютировал в более молодом возрасте ($22,5 \pm 4$ лет) в сравнении с классическим вариантом холестатического заболевания печени ($36,6 \pm 2,6$ лет, $p < 0,05$). Первые клинические проявления заболевания кишечника при ПСХ/АИГ/ВЗК также возникали раньше, чем при ПСХ/ВЗК ($25,1 \pm 4,5$ лет и $35,8 \pm 2,6$ лет, соответственно, $p < 0,05$).

При ПСХ/АИГ/ВЗК илеит чаще выявлялся по сравнению с ПСХ/ВЗК как при постановке диагноза ВЗК [у 8 (88,9%) из 9 пациентов против 14 (45,2 %) из 31 пациентов, соответственно, $p < 0,05$], так и в период исследования [у 9 (81,8%) из 11 пациентов и 10 (35,7%) из 28 пациентов, соответственно, $p < 0,05$], (рисунок 3.11). При манифестации ПСХ илеит диагностировался в этих же подгруппах с сопоставимой частотой [у 3 (50%) из 6 пациентов и 11 (61,1%) из 18 пациентов, соответственно].

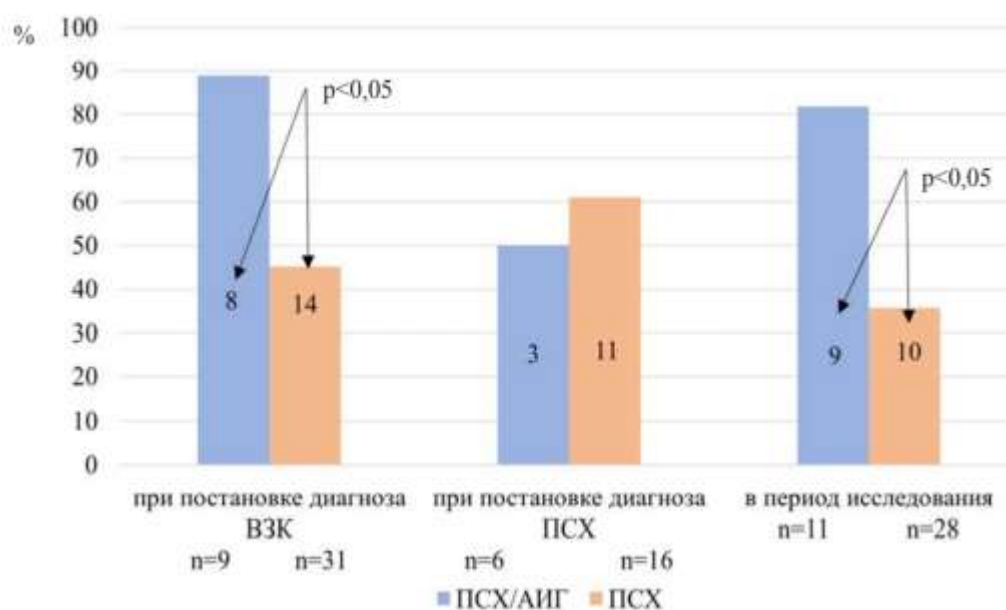


Рисунок 3.11 — Частота выявления поражения подвздошной кишки по данным КС при ПСХ и ПСХ/АИГ

3.5 Результаты гистологического исследования

3.5.1 Результаты гистологического исследования слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки

Морфологическая оценка биоптатов подвздошной, толстой кишки проводилась у 34 пациентов с ПСХ, из которых 25 имели верифицированный диагноз ВЗК. Ее результаты отображены в таблице 3.38.

Таблица 3.38 — 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 (%)	
Подвздошная кишка									
	N=9	N=15	N=24	N=8	N=4		N=3	N=11	N=11
					А	Б			
— 0	6 (66,7)	0	6 (25)	0	0	1 (25)	0	6 (54,5)	2 (18,2)
— I	3 (33,3)	5 (33,3)	8 (33,3)	3 (37,5)	1 (25)	-	1 (33,3)	3 (27,3)	1 (9,1)
— II	0	3 (20)	3 (12,5)	2 (25)	0	0	1 (33,3)	0	1 (9,1)
— III	0	5 (33,3)	5 (20,8)	2 (25)	2 (50)	2 (50)	1 (33,3)	2 (18,2)	7 (63,6)
— IV	0	2 (13,3)	2 (8,3)	1 (12,5)	1 (25)	1 (25)	0	0	0
Толстая кишка									
	N=9	N=25	N=34	N=14	N=6		N=5	N=22	N=11
— 0	1(11,1) * ⁽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) * ⁽¹⁾	4 (36,4)
Примечания									
1* — статистически значимые различия (p<0,05). ⁽¹⁾ — при сравнении с подвздошной кишкой; ⁽²⁾ — при сравнении с 0 стадией.									
2 для унификации результатов активность всех нозологических форм ВЗК оценивалась с использованием ГИН (2015) (при БК указана в графе А), а активность атаки БК дополнительно оценивалась с использованием шкалы R. Geert D'Haens (1998 г.) (указана в графе Б)									

У 97,1% пациентов с ПСХ, которым проводилась гистологическая оценка, имелось морфологически активное воспаление в кишечнике, оцененное с помощью ГИН (2015) [таблица 3.38]. В 33,3% случаев в подвздошной и в 29,4% в толстой кишке оно классифицировалось, как хроническое воспаление без признаков активности, что соответствует степени I (рисунок 3.12).

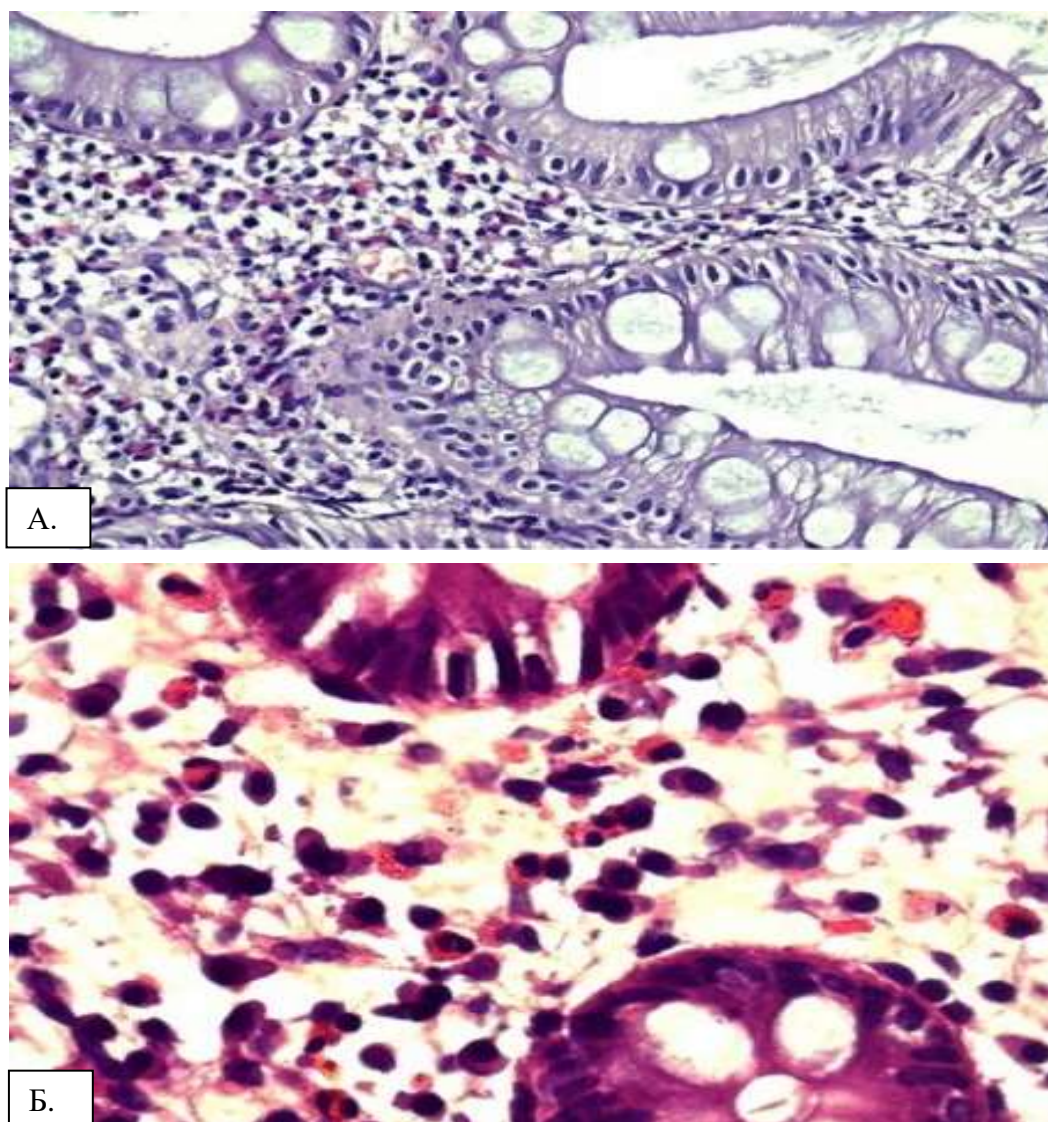


Рисунок 3.12 – Слизистая оболочка подвздошной (А) и толстой (Б) кишки у пациентов с ПСХ без клинических признаков ВЗК. 1. — инфильтрация эозинофилами, 2. — инфильтрация плазмócитами, эозинофилами. Окраска гематоксилин-эозин, А. увеличение $\times 200$; Б. увеличение $\times 400$.

В биоптатах кишечника 88,9% пациентов с ПСХ без эндоскопических признаков ВЗК были выявлены признаки хронического воспаления без активности (ГИН I). Кроме того, все пациенты с эндоскопической ремиссией ВЗК [1 (16,7%) – БК/ПСХ, 1 (20%) – ВЗКн/ПСХ] морфологически также имели хроническое кишечное воспаление без признаков активности (ГИН I).

В то же время около половины пациентов с ВЗК (как ассоциированных с ПСХ, так и изолированных) имели морфологические признаки тяжелой атаки (таблица 3.38, рисунок 3.13).

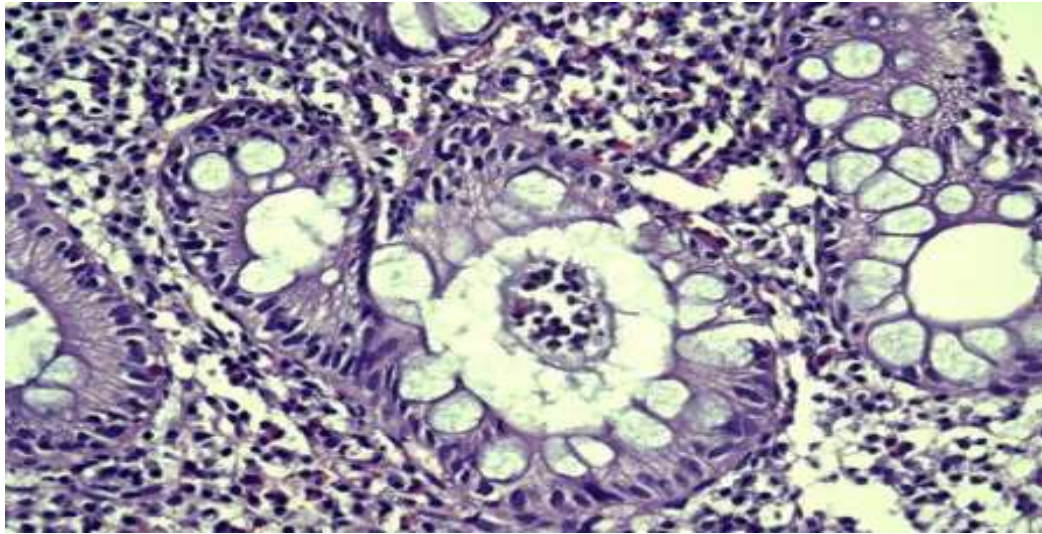


Рисунок 3.13 — Слизистая оболочка толстой кишки пациента с ВЗК, сочетающимся с ПСХ: инфильтрация слизистой оболочки на фоне активного колита. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 400$.

Морфологически активное воспаление в подвздошной кишке в период исследования имели более половины пациентов с ВЗК/ПСХ (и ЯК/ПСХ, и БК/ПСХ), что было сопоставимо с изолированным течением ЯК и БК (рисунок 3.12, таблица 3.38). В то же время, для ВЗКн/ПСХ не было характерно активное морфологическое воспаление в подвздошной кишке, имелись признаки хронического неактивного процесса (ГИН I) (таблица 3.38).

На рисунке 3.14 представлена протяженность поражения кишечника (ГИН II-IV) у пациентов с ВЗК, верифицированная гистологическим методом.

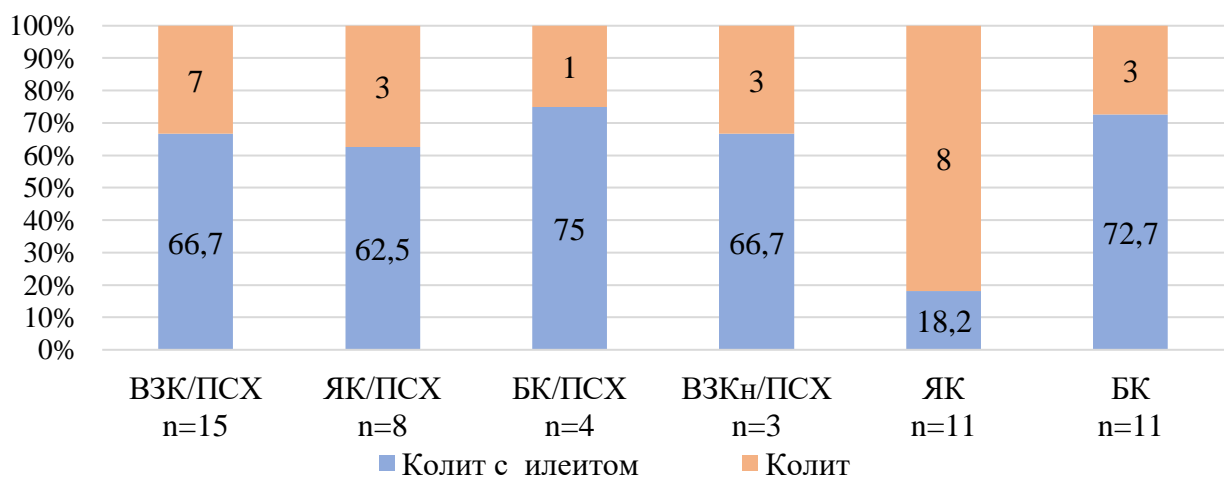


Рисунок 3.14 — Протяженность поражения кишечника у пациентов с ВЗК, верифицированная гистологическим методом

Эндоскопическая и морфологическая активность и протяженность поражения кишечника у пациентов с ПСХ совпадали.

Анализ отдельных морфологических характеристик позволил нам определить ряд гистологических особенностей изучаемых заболеваний (таблица 3.39).

Таблица 3.39 — Частота отдельных морфологических признаков

Признак	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
Клеточный состав инфильтрата:								
— плазматические клетки	8 (88,9)	25 (100)	33 (97)	14 (100)	6 (100)	5 (100)	22 (100)	11 (100)
— лимфоциты	9 (100)	22 (88)	31 (91,2)	11 (78,6)	6 (100)	5 (100)	5 (22,7)	3 (27,3)
— нейтрофильные гранулоциты	0	20 (80)	20 (58,8)	12 (85,7)	5 (83,3)	3 (60)	17 (77,3)	10 (90,1)
— макрофаги	1 (1,1)	8 (32)	9 (26,5)	4 (28,6)	3 (50)	1 (20)	5 (22,7)	2 (18,2)
— эозинофилы	7 (77,8)	15 (60)	22 (64,7)	10 (71,4) * ⁽¹⁾	3 (50)	2 (40)	7 (31,8)	2 (18,2)
Распределение инфильтрата:								
— очаговое	0	5(20)	5 (14,7)	1 (7,1)	4 (66,7)	0	0	11 (100)
— диффузное	9 (100)	19 (76)	28 (82,4)	12 (85,7)	2 (33,3)	5 (100)	22 (100)	0
Базальный плазмоцитоз	0	8 (32)	8 (23,5)	6 (42,9)	1 (16,7)	1 (20)	10 (45,5)	1 (9,1)
Уменьшение количества бокаловидных клеток	0	6 (24)	6 (17,6)	4 (28,6) * ⁽¹⁾	1 (16,7)	1(20) * ⁽¹⁾	16 (72,7)	0
Гранулемы	0	0	0	0	0	0	0	2 (18,2)
Эрозии	0	13 (52)	13 (38,2)	6 (42,9)	4 (66,6)	3 (60)	15 (68,2)	6 (54,5)
Язвы	0	3 (12)	3 (8,8)	2 (14,3)	1 (16,7)	0	0	6 (54,5)
Фиброз слизистой оболочки	6 (66,7)	12 (48)	18 (52,9)	5 (35,7) * ⁽¹⁾	4 (66,7)	3 (60) * ⁽¹⁾	1 (4,5)	5 (45,5)
Примечание — * — статистически значимые различия (p<0,05). ⁽¹⁾ — при сравнении с ЯК								

Нами проанализированы клеточный состав и характер распределения воспалительного инфильтрата слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки пациентов с ПСХ и ВЗК. Как следует из вышеприведенной таблицы 3.39 в составе воспалительного инфильтрата преобладали плазматические клетки и лимфоциты, как при изолированном ПСХ, так и при сочетанном с ВЗК. Нейтрофильные гранулоциты отражали активность острого воспалительного процесса и встречались в 80% биоптатов СО кишечника при ВЗК/ПСХ и не выявлялись при ПСХ без ВЗК. Эозинофильная инфильтрация СО кишечника наблюдалась у 64,7% пациентов с ПСХ, с сопоставимой частотой при сочетании с ВЗК и без него. Выявлено более частое присутствие эозинофилов в СО кишечника при ЯК/ПСХ в сравнении с изолированными вариантами ЯК ($p < 0,05$).

При морфологическом исследовании эрозии СО толстой кишки обнаруживались у 38,2% пациентов с ПСХ, все с ВЗК/ПСХ.

Фиброз стромы слизистой оболочки толстой кишки (рисунок 3.15) присутствовал в 52,9% биоптатов пациентов с ПСХ, не различаясь между группами ПСХ без ВЗК и ВЗК/ПСХ. При ЯК/ПСХ и ВЗКн/ПСХ фиброз являлся частой находкой, в то время как при изолированном течении ЯК он выявлен лишь в 1 случае ($p < 0,05$). Гранулема – специфический для БК признак – не обнаруживалась при БК/ПСХ.

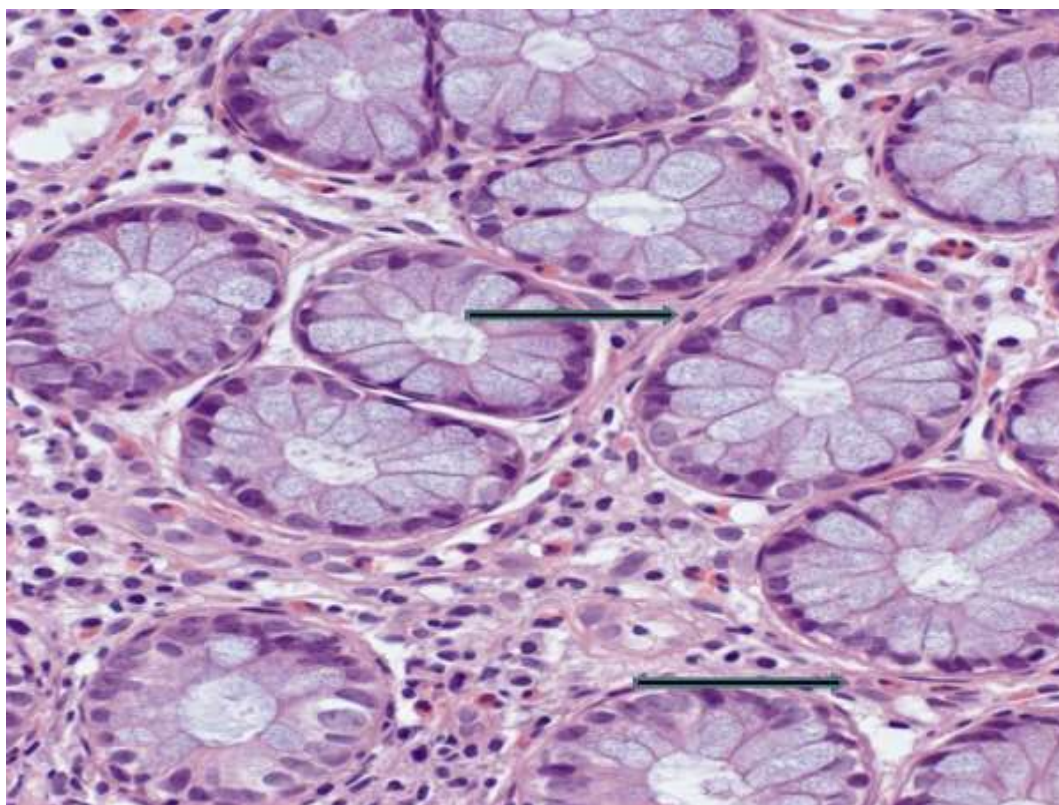


Рисунок 3.15 — Фиброз слизистой оболочки толстой кишки пациента с ПСХ без морфологических признаков ВЗК. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 200$

3.5.2 Результаты гистологического исследования печени

Чрескожная пункционная биопсия печени была выполнена 39 (62,9%) пациентам с ПСХ, из которых 26 (66,7%) – имели ВЗК. У 16 пациентов наблюдался ПСХ/АИГ, что было подтверждено результатами гистологического исследования.

Морфологическая оценка биоптатов печени проводилась по классификации J. Ludwig (1989 г.), некровоспалительная активность и стадии фиброза оценивались также по системе METAVIR (таблица 3.40).

Таблица 3.40 — Результаты гистологической оценки пунктатов печени

Стадия, активность	Группа, подгруппа					
	ПСХ			ВЗК/ПСХ		
	ПСХ без ВЗК, n (%)	ВЗК/ПСХ, n (%)	ПСХ, n (%)	ЯК/ПСХ, n (%)	БК/ПСХ, n (%)	ВЗКн/ПСХ, n (%)
	N=13	N=26	N=39	N=10	N=9	N=7
Стадии ПСХ по J. Ludwig, 1989 г.						
I	8 (61,5) *	6 (23,1)	14 (35,9)	2 (20)	1 (11,1)	3 (42,8)
II	3 (23,1)	8 (30,8)	11 (28,2)	3 (30)	4 (44,5)	1 (14,3)
III	1 (7,7)	4 (15,3)	5 (12,8)	2 (20)	1 (11,1)	1 (14,3)
IV	1 (7,7)	8 (30,8)	9 (23,1)	3 (30)	3 (33,3)	2 (28,6)
Стадии фиброза (F) печени по шкале METAVIR						
F0	3 (23,1)	1 (3,8)	4 (10,2)	1 (10)	0	0
F1	5 (38,4)	7 (26,9)	12 (30,8)	3 (30)	1 (11,1)	3 (42,8)
F2	3 (23,1)	5 (19,2)	8 (20,5)	1 (10)	4 (44,5)	0
F3	1 (7,7)	5 (19,2)	6 (15,4)	2 (20)	1 (11,1)	2 (28,6)
F4	1 (7,7)	8 (30,8)	9 (23,1)	3 (30)	3 (33,3)	2 (28,6)
Некрвоспалительная активность (A) по шкале METAVIR						
A0	1 (7,7)	1 (3,8)	2 (5,1)	0	0	1 (14,3)
A1	8 (61,5)	7 (26,9)	15 (38,5)	2 (20)	5 (55,6)	0
A2	3 (23,1)	11 (42,3)	14 (35,9)	5 (50)	2 (22,2)	4 (57,1)
A3	1 (7,7)	7 (26,9)	8 (20,5)	3 (30)	2 (22,2)	2 (28,6)
Примечание — * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении с ПСХ при ВЗК						

Оценка гистологического материала показала, что для пациентов с изолированным течением ПСХ были характерны начальные стадии заболевания печени по сравнению с пациентами с сочетанной патологией ВЗК/ПСХ (таблица 3.40). Выраженность фиброза у пациентов с ПСХ варьировала от минимальных изменений до цирроза (таблица 3.40).

Не выявлено взаимосвязей между гистологическими данными (некрвоспалительной активностью и стадией ПСХ) и клиничко-лабораторными и холангиографическими изменениями.

Частота встречаемости отдельных морфологических признаков ПСХ у пациентов с

изолированным течением и сочетанием с различными ВЗК представлена в таблица 3.41.

Таблица 3.41 — Частота отдельных морфологических признаков ПСХ

Признаки	Группа, подгруппа					
	ПСХ			ВЗК/ПСХ		
	ПСХ без ВЗК, n (%)	ВЗК/ПСХ, n (%)	ПСХ, n (%)	ЯК/ПСХ, n (%)	БК/ПСХ, n (%)	ВЗКн/ПСХ, n (%)
	N=13	N=26	N=39	N=11	N=8	N=7
Желчные протоки						
Распространенность поражения (количество пораженных протоков в поле зрения):						
– до 1/3	6 (46,1)	6 (23,1)	12 (30,8)	2 (18,1)	2 (25)	2 (28,6)
– от 1/3 до 2/3	5 (38,5)	5 (19,2)	10 (26,6)	3 (27,3)	0	2 (28,6)
– более 2/3	2 (15,4)	15 (57,7)	17 (43,6)	6 (54,5)	6 (75)	3 (42,8)
Признаки повреждения структуры желчных протоков:						
– дуктопения	10 (76,9)	20 (76,9)	30 (76,9)	10 (90,9)	5 (62,5)	5 (71,4)
– пролиферация желчных протоков	2 (15,4)	12 (46,2)	14 (35,9)	6 (54,5)	3 (37,5)	3 (42,8)
– альтерация билиарного эпителия	6 (46,1)	16 (61,5)	22 (56,4)	8 (72,7)	5 (62,5)	3 (42,8)
– альтерация билиарного эпителия	2 (15,4)	2 (7,7)	4 (10,3)	1 (9,1)	0	1 (14,3)
Перидуктулярный фиброз	5 (38,5)	8 (30,8)	13 (33,3)	4 (36,4)	2 (25)	2 (28,6)
Сосуды печени						
Артерии:						
– пролиферация эндотелия	9 (69,2)	11 (42,3)	20 (51,3)	5 (45,5)	2 (25)	4 (57,1)
– пролиферация меди	9 (69,2)	11 (42,3)	20 (51,3)	5 (45,5)	2 (25)	4 (57,1)
Центральная вена:						
– фиброз	6 (46,1)	19 (73)	25 (64,1)	10 (90,9)	4 (50)	5 (71,4)
– инфильтрация	2 (15,4)	4 (8,7)	6 (15,4)	1 (9,1)	1 (12,5)	2 (28,6)
Гепатоциты						
Жировая дистрофия	1 (7,7)	3 (11,5)	4 (10,3)	2 (18,2)	1 (12,5)	0
Белковая дистрофия	1 (7,7)	1 (38,5)	2 (5,1)	1 (9,1)	0	0
Полиморфизм гепатоцитов	3 (23,1)	6 (16,7)	9 (23,1)	3 (27,3)	1 (12,5)	2 (28,6)
Полиморфизм ядра	1 (7,7)	2 (4,3)	3(7,7)	1 (9,1)	0	1 (14,3)
Гиперхроматоз ядра	0	2 (4,3)	2 (5,1)	2 (18,2)	0	0
Холестаз						
Протоковый	6 (46,1)	11 (42,3)	17 (43,5)	5 (45,5)	3 (37,5)	3 (42,9)
Капиллярный	6 (46,1)	11 (42,3)	17 (43,5)	5 (45,5)	3 (37,5)	3 (42,9)
Клеточный состав портального инфильтрата						
Плазматические клетки	13 (100)	26 (100)	39 (100)	11 (100)	8 (100)	7 (100)
Лимфоциты	13 (100)	26 (100)	39 (100)	11 (100)	8 (100)	7 (100)
Нейтрофильные гранулоциты	2 (15,4)	2 (7,7)	4 (10,3)	1 (9,1)	0	1 (14,3)
Эозинофилы	7 (53,8)	15 (57,7)	23 (58,9)	7 (63,6)	5 (62,6)	3 (42,9)

Нами не установлено достоверных различий в частоте встречаемости основных морфологических признаков между изолированным и сочетанным течением ПСХ.

Отметим, что плотность воспалительной лимфоплазмочитарной инфильтрации в портальных трактах всех биоптатов была умеренной, нейтрофильные гранулоциты выявлялись в единичных случаях.

Типичный для ПСХ признак – перидуктулярный фиброз – обнаруживался только в 33,3% случаев.

Для гистологической картины ПСХ характерно наличие поражения [инфильтрация (15,4%) и фиброз (64,1%)] стенки центральной вены ($p < 0,03$; ОШ=3,8; 95% ДИ=1,3±12,8). Лимфоплазмочитарная инфильтрация и фиброз центральной вены (рисунок 3.16) выявлялись с сопоставимой частотой при классическом течении ПСХ и вариантном синдроме ПСХ/АИГ (15,4% и 18,8%; 64,1% и 62,5%, соответственно, $p > 0,05$).

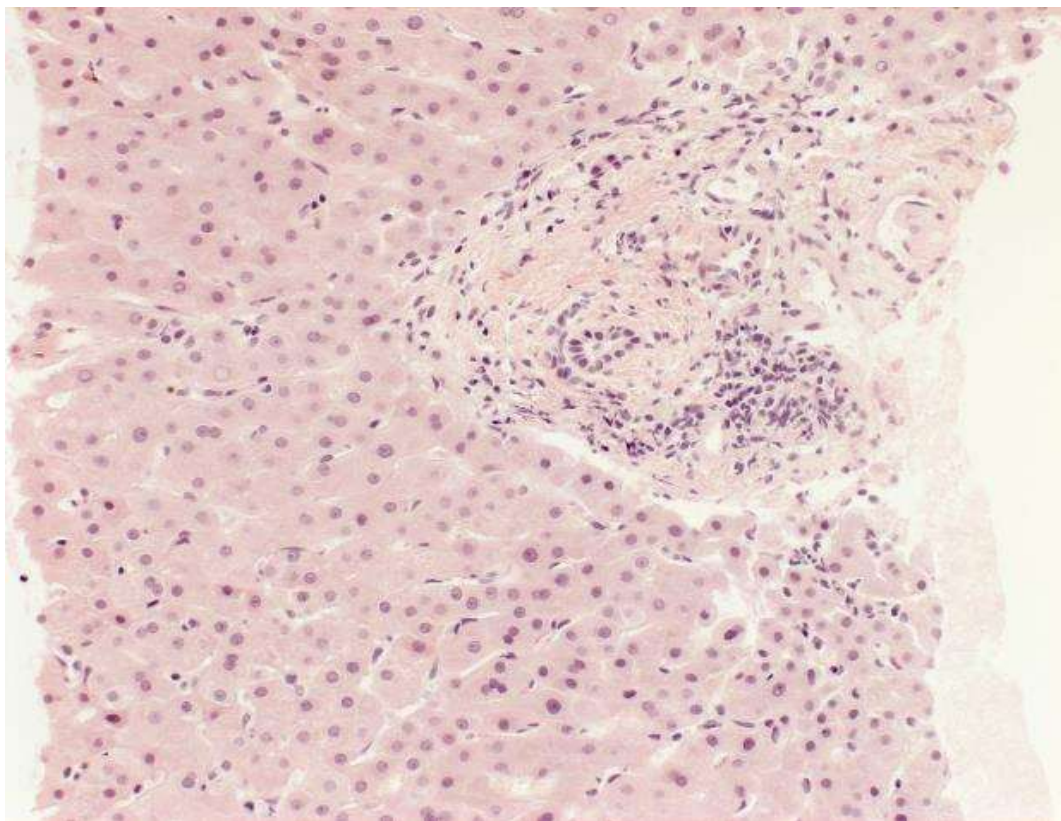


Рисунок 3.16 — Фиброз центральной вены у пациента с ПСХ. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 200$

3.5.3 Результаты иммуногистохимического исследования

3.5.3.1 Результаты иммуногистохимического исследования слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки

Нами проведено иммуногистохимическое исследование биоптатов подвздошной и толстой кишки 18 пациентов с ПСХ, в том числе 11 человек с ВЗК (6 – с умеренной; 5 – с выраженной морфологической активностью). Контрольную группу составили 24 пациента с сопоставимой активностью изолированного ВЗК: 14 человек с ЯК и 10 – с БК.

Абсолютное содержание (абс.) CD68⁺-макрофагов в биоптатах слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки приведено в таблице 3.42.

Таблица 3.42 — Абсолютное содержание (абс.) CD68⁺-макрофагов в слизистой оболочке кишечника

Отдел кишечника	Группа, подгруппа					
	ПСХ			ВЗК		
	ПСХ без ВЗК, М±SD	ВЗК/ПСХ, М±SD	ПСХ, М±SD	ЯК, М±SD	БК, М±SD	ВЗК (всего), М±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*
Среднее значение	922,7± 506,4	1479,8± 455,9 *	1263,1± 539,3	1883± 274,4 *	1823,5± 334,2*	1860,1± 293,7*
Примечание — * — статистически значимые различия (p<0,05) при сравнении с ПСХ без ВЗК						

Установлено, что абсолютное содержание CD68⁺-макрофагов в слизистой оболочке подвздошной и толстой кишки пациентов с изолированным ПСХ было ниже, чем при ВЗК, как изолированном, так и сочетанном с ПСХ (рисунок 3.17, таблица 3.42).

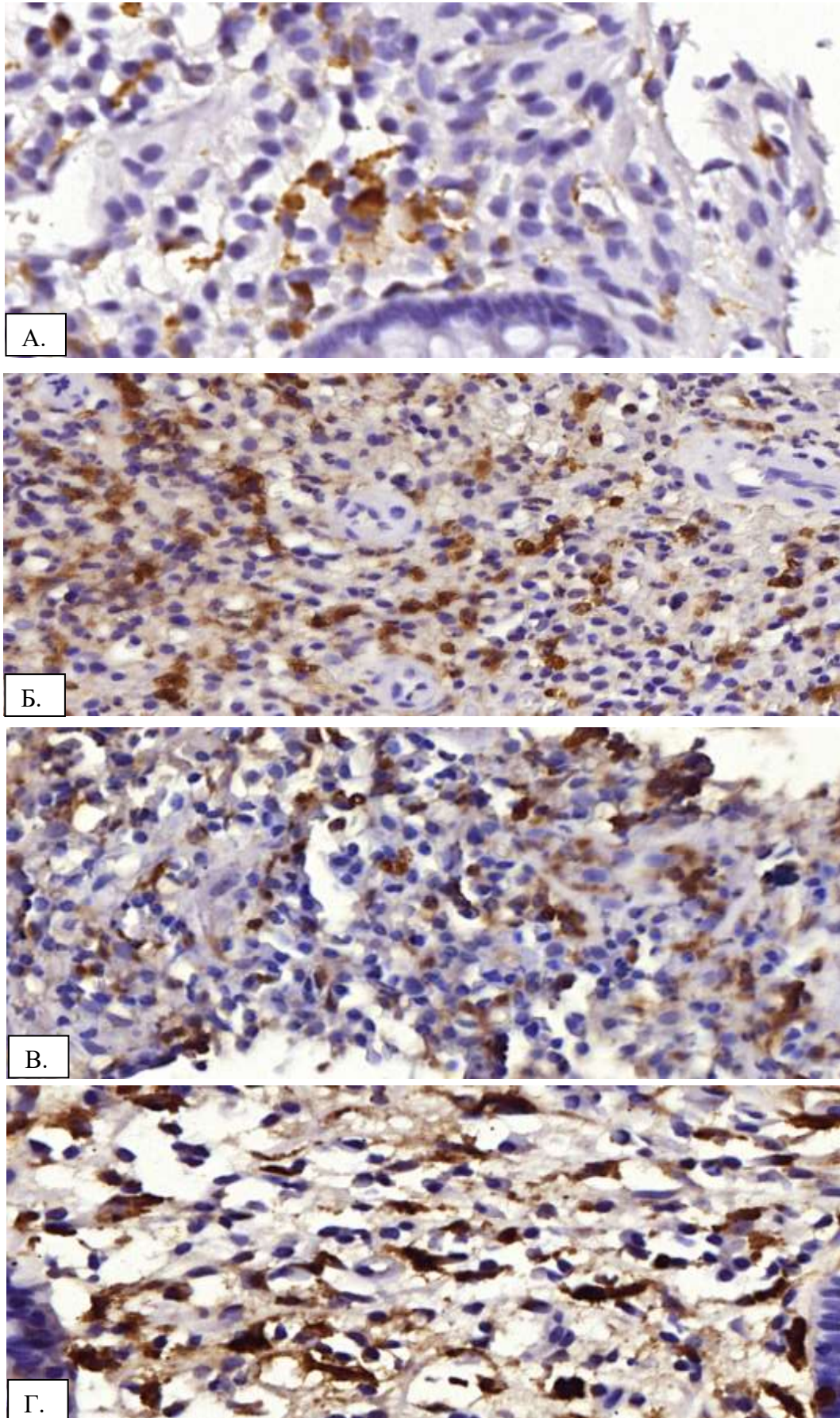


Рисунок 3.17 — Экспрессия CD68 (коричневое окрашивание) в слизистой оболочке толстой кишки при ПСХ без ВЗК (А), ВЗК/ПСХ (Б), ЯК (В), БК (Г). Иммуногистохимический метод (хромоген: DAB). Увеличение $\times 100$

Нами была оценена экспрессия TGF- β 1 (абсолютное содержание TGF- β 1⁺-клеток в 1 мм²), а также и их доля от всех CD68⁺-непаренхиматозных клеток в подвздошной и толстой кишке (таблица 3.43).

Таблица 3.43 — Экспрессия TGF- β 1 в слизистой оболочке кишечника

Показатель	Группа, подгруппа					
	ПСХ			ВЗК		
	ПСХ без ВЗК, М±SD	ВЗК/ПСХ, М±SD	ПСХ, М±SD	ЯК, М±SD	БК, М±SD	ВЗК (всего), М±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 * ⁽¹⁾	1396± 1068	2153,5± 1279 * ⁽¹⁾	2558,6± 1115,2 * ⁽¹⁾	2307,9± 1207,2 * ⁽¹⁾
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 * ⁽²⁾	2806,9± 1556,7 * ^{(1), (2)}	1975± 1632,1 * ⁽²⁾	2445,2 ±890,2 * ⁽¹⁾	2705,6± 780,2 * ⁽¹⁾	2569± 827,4 * ⁽¹⁾
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
Среднее значение						
абс. в 1 мм ²	1060,1± 1148,2	2236,3± 1292,5 * ⁽¹⁾	1778,9± 1340,2	2340,5± 1127,4 * ⁽¹⁾	2606,6± 844,7 * ⁽¹⁾	2436,3± 1024,3 * ⁽¹⁾
Доля от CD68 ⁺ -клеток (%)	105,1± 99,9	137,5± 66,1	124,9± 79,7	125,5± 57,3	144± 57,4	132,1± 56,9
Примечание — * — статистически значимые различия (p<0,05). ⁽¹⁾ — при сравнении с ПСХ без ВЗК; ⁽²⁾ — при сравнении с показателями с подвздошной кишки						

Экспрессия TGF- β 1⁺ в слизистой оболочке кишечника пациентов с ПСХ без ВЗК была ниже, чем при активных ВЗК (таблица 3.41, рисунок 3.18).

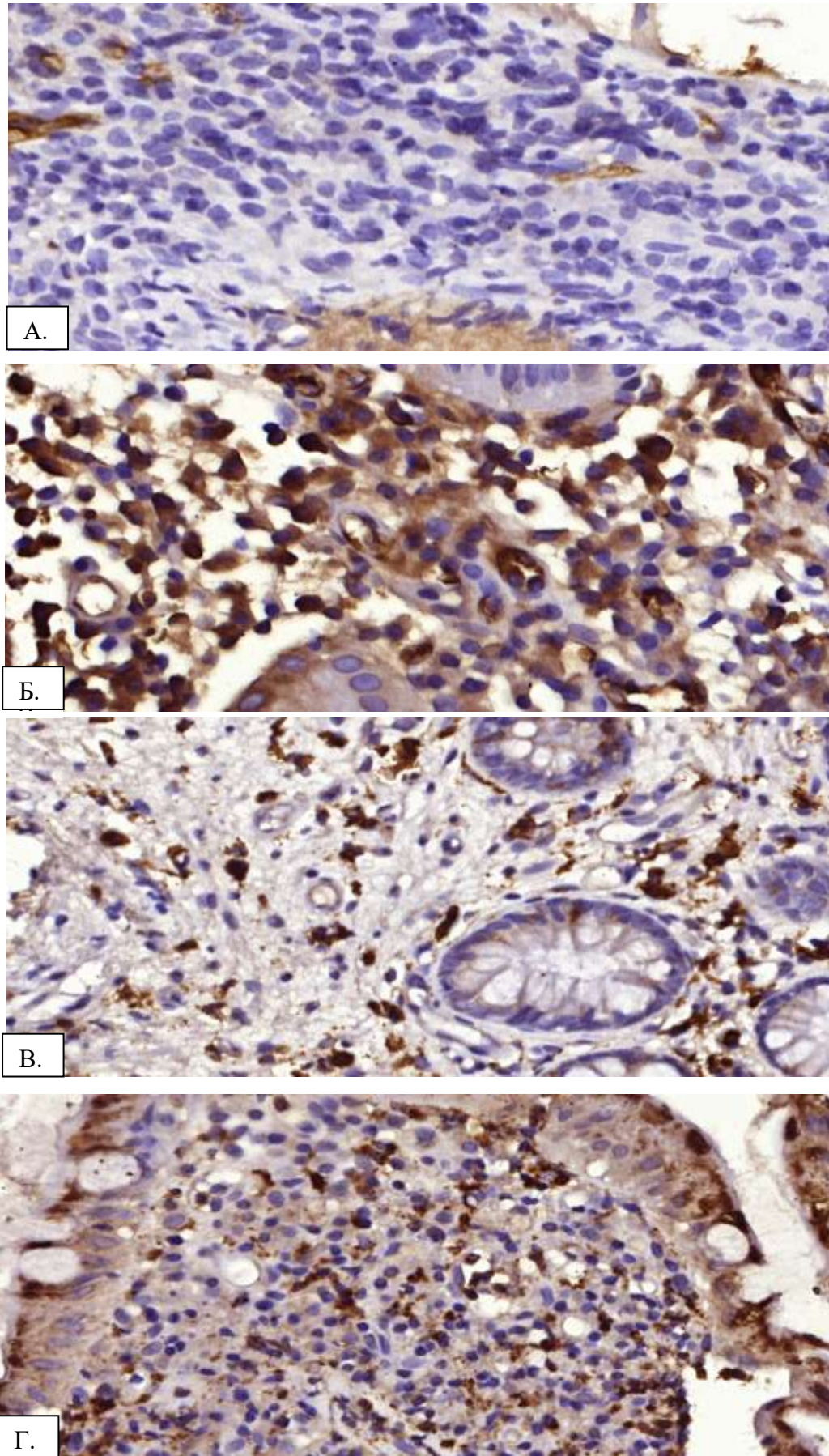


Рисунок 3.18 — Экспрессия TGF- β 1 (коричневое окрашивание) клетками слизистой оболочки толстой кишки при ПСХ без ВЗК (А.), ВЗК/ПСХ (Б.), ЯК (В.), БК (Г.). Иммуногистохимический метод (хромоген: DAB). Увеличение $\times 100$

Отметим, что экспрессия TGF- β 1⁺ в слизистой оболочке подвздошной кишки была ниже, чем в толстой (рисунок 3.19, таблица 3.43).

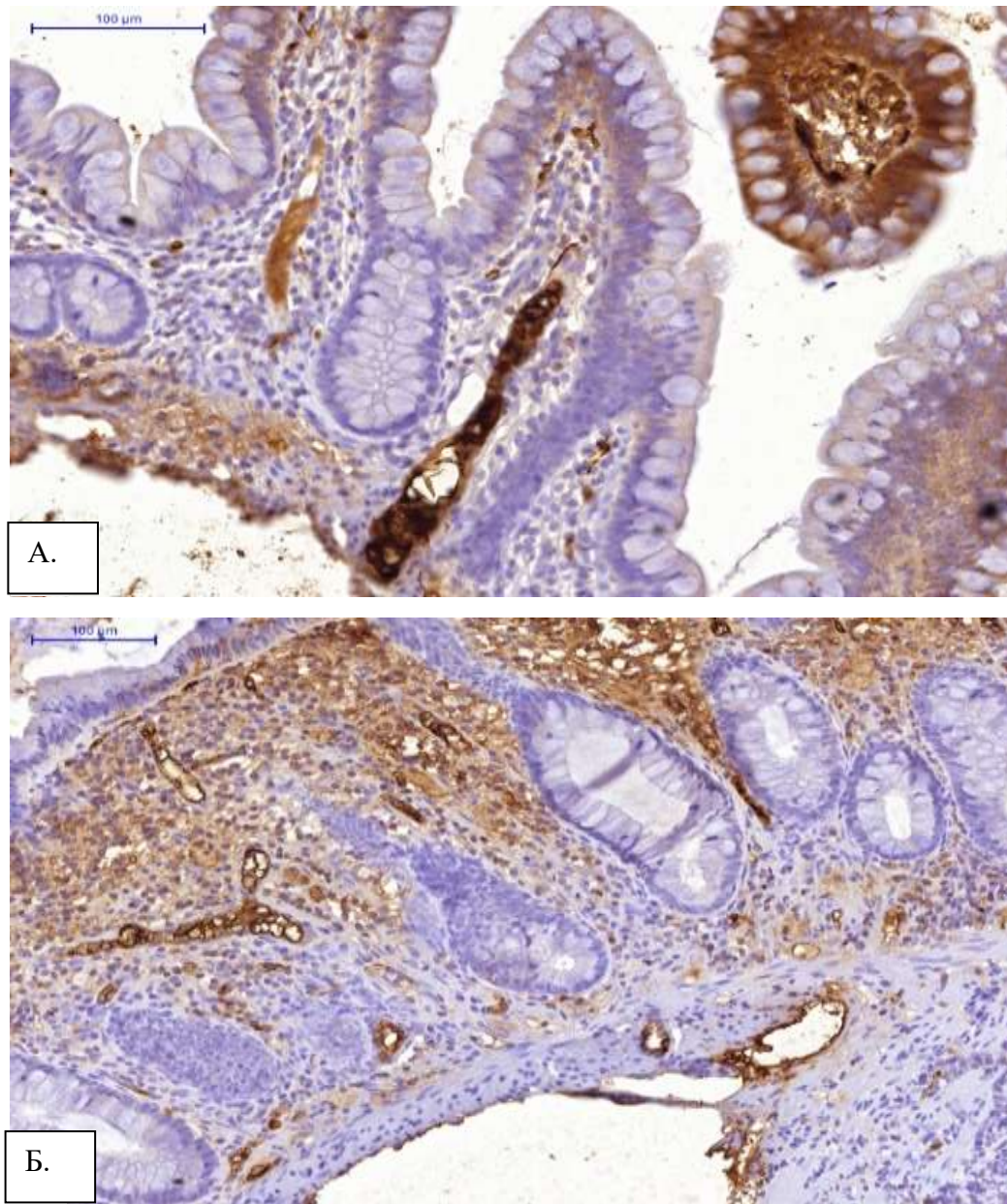


Рисунок 3.19 — Экспрессия TGF- β 1 (коричневое окрашивание) клетками слизистой оболочки тонкой (А) и толстой (Б) кишки пациента с ВЗК/ПСХ. Иммуногистохимический метод (хромоген: DAB). Увеличение $\times 100$

3.5.3.2 Результаты иммуногистохимического исследования печени

Иммуногистохимическое исследование выполнено в 17 биоптатах печени пациентов с

ПСХ, в том числе 9 пациентов с ВЗК/ПСХ.

В различных зонах печеночной долики было оценено абсолютное содержание (абс.) CD68⁺-непаренхиматозных клеток печени (таблица 3.44).

Таблица 3.44 — Экспрессия CD68 в непаренхиматозных клетках печени

Зона печеночной долики	Группы		
	ПСХ без ВЗК,	ВЗК/ПСХ,	ПСХ,
	абс. в 1 мм ² , М±SD	абс. в 1 мм ² , М±SD	абс. в 1 мм ² , М±SD
	N=8	N=9	N=17
Портальная зона	468,3 ± 125,1	605 ± 295,8	540,7 ± 235,7
Парабазальная зона	577,8 ± 204,4	692,5 ± 319,7	635,1 ± 265,9
Центральная зона	623,7 ± 178,1	772,5 ± 308,2	698,1 ± 255
Среднее значение	556,6 ± 169,2	689,9 ± 307,9	624,6 ± 252,2

Во всех группах отмечалась выраженная CD68⁺-клеточная инфильтрация в строме портальных трактов и паренхиме печени, но достоверные различия отсутствовали как между зонами печеночной долики, так и между подгруппами пациентов.

Нами была оценена экспрессия TGF-β1 (абсолютное содержание TGF-β1⁺-клеток в 1 мм²) в различных зонах печеночной долики, а также и их доля TGF-β1⁺-клеток среди всех CD68⁺-непаренхиматозных клеток (таблица 3.45, рисунок 3.20). Статистически значимых различий между определявшимися показателями также получено не было.

Таблица 3.45 — Экспрессия TGF-β1 в непаренхиматозных клетках печени

Зона печеночной долики, показатель	Группы		
	ПСХ без ВЗК	ВЗК/ПСХ	ПСХ
	М±SD	М±SD	М±SD
	N=8	N=9	N=17
Портальная зона			
абс. в 1 мм ²	264 ± 201,4	391,4 ± 337,8	331,4 ± 281,2
Доля от CD68 ⁺ -клеток (%)	58,4 ± 45	53,6 ± 27,2	55,9 ± 35,5
Парабазальная зона			
абс. в 1 мм ²	253,8 ± 153,5	309,2 ± 248,5	283,2 ± 204,9
Доля от CD68 ⁺ -клеток (%)	44,5 ± 25,4	44,9 ± 17,6	44,4 ± 21,1
Центральная зона			
абс. в 1 мм ²	314,9 ± 233,1	381,8 ± 340,9	350,3 ± 288,2
Доля от CD68 ⁺ -клеток (%)	47,3 ± 31,5	48,6 ± 26,7	47,4 ± 28,2
Среднее значение			
абс. в 1 мм ²	277,6 ± 196,2	360,8 ± 309,1	321,6 ± 258,1
Доля от CD68 ⁺ -клеток (%)	50,1 ± 33,9	49 ± 23,8	50,2 ± 28,3

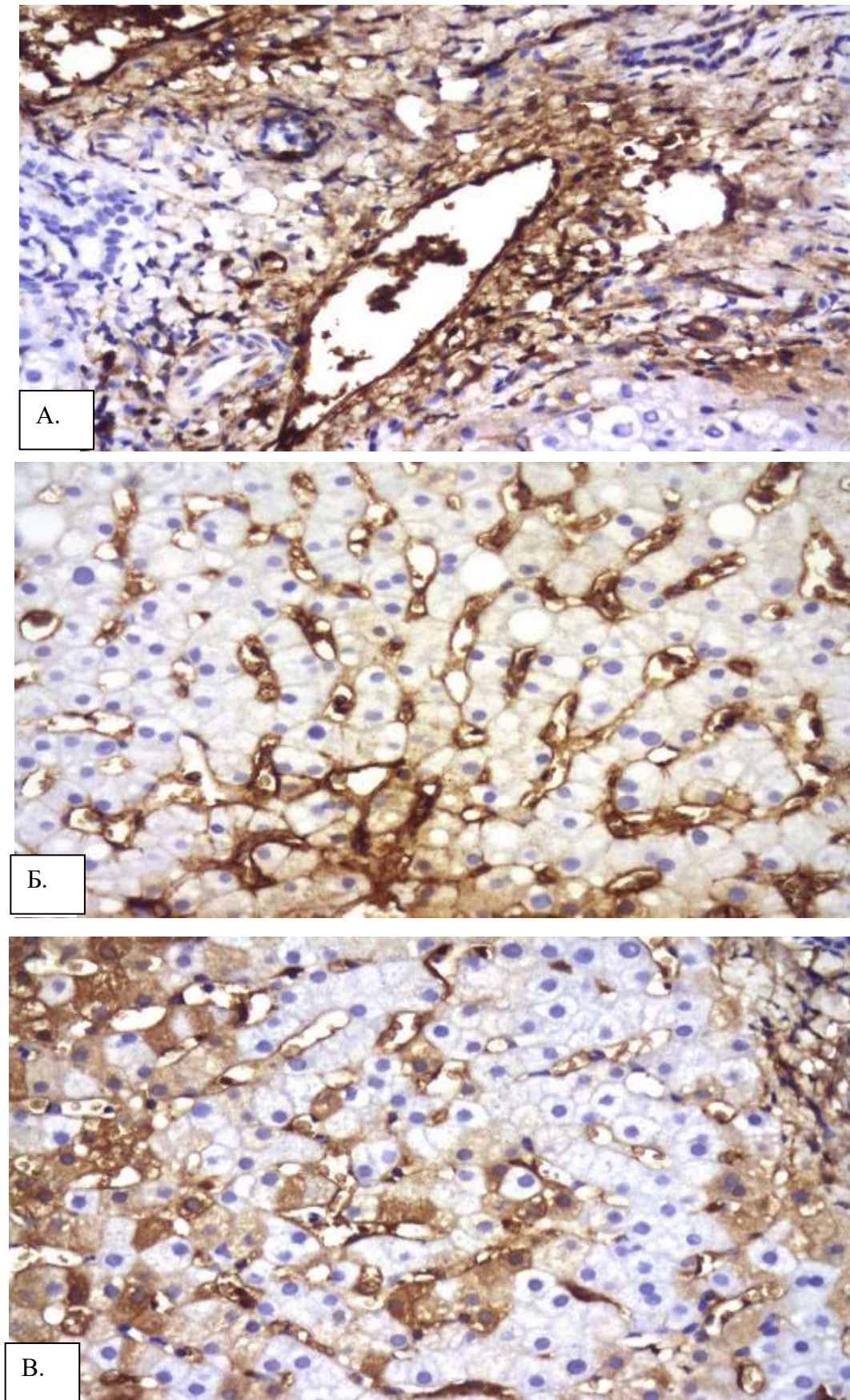


Рисунок 3.20 — Экспрессия TGF- β 1 (коричневое окрашивание) непаренхиматозными клетками печени: портальная зона (А), парабазальная зона (Б), центральная зона (В).

Иммуногистохимический метод (хромоген: DAB). Увеличение $\times 100$.

Не было установлено взаимосвязей между содержанием CD68⁺-макрофагов, экспрессией TGF-β1⁺CD68⁺-макрофагами в печени с клинической, лабораторной, морфологической активностью ПСХ и ВЗК.

Нами выявлено статистически значимое повышение экспрессии TGF-β1 CD68⁺-макрофагами и увеличение абсолютного содержания TGF-β1⁺-позитивных клеток в портальной и центральной зонах печеночной долики у пациентов с циррозом (F4) печени в сравнении с доцирротическими стадиями (таблица 3.46).

Таблица 3.46 — Экспрессия TGF-β1 в непаренхиматозных клетках печени при различных стадиях ПСХ

Зона печеночной долики, показатель	Стадии ПСХ		P
	F 0–3	F4	
	M±SD	M±SD	
	N=11	N=6	
Портальная зона			
абс. в 1 мм ²	182,4 ± 202,9	604,6 ± 557,4	0,0003
Доля от CD68 ⁺ -клеток (%)	34,8 ± 19,6	94,57 ± 22,3	0,0056
Парабазальная зона			
абс. в 1 мм ²	217,2 ± 182,6	404,1 ± 201,5	-
Доля от CD68 ⁺ -клеток (%)	41,3 ± 23,4	50,3 ± 13,2	-
Центральная зона			
абс. в 1 мм ²	202,8 ± 190,5	620,78 ± 240	0,0006
Доля от CD68 ⁺ -клеток (%)	31,9 ± 22	73,3 ± 15	0,006
Среднее значение			
абс. в 1 мм ²	200,8 ± 172,1	543,2 ± 200,2	0,0003
Доля от CD68 ⁺ -клеток (%)	36,3 ± 19	70,6 ± 9,2	-
Примечание — p — статистически значимые различия (p<0,05)			

При этом суммарная экспрессия TGF-β1⁺CD68⁺-макрофагами во всех зонах печеночной долики не различалась между подгруппами пациентов с циррозом печени (F4) и доцирротическими стадиями ПСХ, несмотря на повышение абсолютного содержания TGF-β1⁺ клеток (таблица 3.46).

3.6. Осложнения первичного склерозирующего холангита, сочетающегося с воспалительными заболеваниями кишечника

Переходим к рассмотрению частоты осложнений ПСХ и ВЗК, в том числе при их сочетанном течении (таблица 3.47).

Таблица 3.47 — Частота осложнений ПСХ

Осложнения	Группа, подгруппа								
	ПСХ			ВЗК/ПСХ			ВЗК		
	ПСХ без ВЗК, n (%)	ВЗК/ПСХ, n (%)	ПСХ	ЯК/ПСХ, n (%)	БК/ПСХ, n (%)	ВЗКн/ПСХ, n (%)	ВЗК (всего), n (%)	ЯК, n (%)	БК, n (%)
	N=15	N=47	N=62	N=22	N=15	N=10	N=55	N=30	N=25
Осложнения ПСХ									
Механическая желтуха:	0	10 (21,3)	10 (16,1)	5 (22,7)	1 (6,7)	4 (40)	0	0	0
– стриктура протока	0	8 (17)	8 (12,9)	4 (18,2)	1 (6,7)	3 (30)	0	0	0
– конкремент в протоке	0	2 (4,3)	2 (3,2)	1 (4,5)	0	1 (10)	0	0	0
Стриктуры протоков:	3 (20)	19 (40,4)	22 (35,5)	12 (54,5) *(2), (3)	3 (20)	4 (40)	0	0	0
– холедоха	2 (13,3)	18 (38,3)	20 (32,3)	12 (54,5) *(2), (3)	3 (20)	3 (30)	0	0	0
– общего печеночного протока	0	1 (2,1)	1 (1,6)	0	0	1 (10)	0	0	0
– сегментарных печеночных протоков	1 (6,7)	0	1 (1,6)	0	0	0	0	0	0
Цирроз печени	5 (33,3)	14 (29,8)	19 (30,6)	7 (31,8)	4 (26,7)	3 (30)	0	0	0
– портальная гипертензия	5 (33,3)	14 (29,8)	19 (30,6)	7 (31,8)	4 (26,7)	3 (30)	0	0	0
– печеночно-клеточная недостаточность	2 (13,3)	5 (10,6)	7 (11,3)	3 (13,6)	0	2 (20)	0	0	0
– печеночная энцефалопатия	0	2 (4,3)	2 (3,2)	0	0	2 (20)	0	0	0
Осложнения ВЗК									
Сужения/стриктуры кишечника	0	0 *(4)	0	0	0 *(1)	0	9 (16,4)	0	9 (36)
Перфорация/пенетрация кишечника	0	0	0	0	0	0	4 (7,2)	0	4 (16)

Продолжение таблицы 3.47

Осложнения	Группа, подгруппа								
	ПСХ			ВЗК/ПСХ			ВЗК		
	ПСХ без ВЗК, n (%)	ВЗК/ПСХ, n (%)	ПСХ	ЯК/ПСХ, n (%)	БК/ПСХ, n (%)	ВЗКн/ПСХ, n (%)	ВЗК (всего), n (%)	ЯК, n (%)	БК, n (%)
	N=15	N=47	N=62	N=22	N=15	N=10	N=55	N=30	N=25
Перианальные поражения:	0	5 (10,6)	5 (8,1)	0	5 (33,3)	0 ^{*(1)}	11 (20)	0	11 (44)
–перианальные трещины	0	4 (8,5)	4 (6,5)	0	4 (26,7)	0	4 (7,2)	0	4 (16)
–параректальные свищи	0	1 (2,1)	1 (1,6)	0	1 (6,7)	0	7 (12,7)	0	7 (28)
Кишечная непроходимость	0	0	0	0	0	0	1 (1,8)	0	1 (4)
Другие осложнения									
Белково-энергетическая недостаточность	2 (13,3)	4 (8,5)	6 (9,7)	2 (9,1)	0 ^{*(1)}	2 (20)	9 (16,4)	2 (6,7)	7 (28)
Примечание — * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами. ⁽¹⁾ – при сравнении с БК; ⁽²⁾ – при сравнении с ЯК; ⁽³⁾ – при сравнении с БК/ПСХ; ⁽⁴⁾ – при сравнении с ВЗК.									

Наиболее частыми осложнениями ПСХ были стриктуры протоков (таблица 3.47). Холедох при ПСХ поражен у 95,2% пациентов со стриктурами, другие протоки – у 4,8% пациентов (рисунок 3.21).



Рисунок 3.21 – МРХПГ: доминирующая стриктура холедоха (пациент 3., 30 лет)

При ЯК/ПСХ стриктуры протоков (холедоха) диагностировались чаще, чем при БК/ПСХ (таблица 3.47, $p < 0,05$). Средний срок от дебюта ПСХ до развития стриктуры протока составлял $2,8 \pm 0,3$ лет. Доминирующие стриктуры в нашем исследовании выявлялись только в холедохе у 10 (16,1%) пациентов с ПСХ, частота их была сопоставима при изолированном [2 (13,3%) человек] и сочетанном с ВЗК [8 (17%) человек] заболевании печени.

Эпизоды механической желтухи присутствовали в анамнезе у 10 (16,1%) пациентов с ПСХ. Причиной механической желтухи являлись стриктуры протоков (80% случаев) и холедохолитиаз (20% случаев).

Вторичный билиарный цирроз печени в период исследования выявлялся у 30,6% пациентов с ПСХ. Средний срок от клинического дебюта ПСХ до развития цирроза составил — $4,7 \pm 1,8$ лет.

У 10,5% пациентов с ВЗК/ПСХ в нашем исследовании наблюдались перианальные поражения, наиболее частыми из которых были анальные трещины и параректальные свищи. Для пациентов с БК/ПСХ, в отличие от изолированной формы БК, не было характерно развитие стриктур кишечника.

Частота злокачественных новообразований представлена в таблице 3.48.

Таблица 3.48 — Частота злокачественных новообразований

Вид опухоли	Группа, подгруппа					
	ВЗК/ПСХ			ВЗК		
	ВЗК/ПСХ, n (%)	ЯК/ПСХ, n (%)	БК/ПСХ, n (%)	ВЗК, n (%)	ЯК, n (%)	БК, n (%)
	N=47	N=22	N=15	N=55	N=30	N=25
Злокачественное новообразование	8 (17) ^{*(1)}	5 (22,7)	3 (20) ^{*(2)}	1 (18,2)	1 (3,3)	0
Холангиокарцинома	5 (10,6) ^{*(1)}	3 (13,6)	2 (13,3)	0	0	0
Колоректальный рак (аденокарцинома)	1 (2,1)	0	1 (6,7)	0	0	0
Колоректальная интраэпителиальная неоплазия	2 (4,3)	2 (9,1)	0	1 (18,2)	1 (3,3)	0
Примечание — * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами. (1) — при сравнении с ВЗК; (2) — при сравнении с БК.						

В период исследования они выявлены у 8 (12,9%) пациентов общей группы ПСХ, при этом наблюдались только в группе ВЗК/ПСХ.

Злокачественные новообразования диагностировались при ВЗК/ПСХ чаще, чем при изолированном течении ПСХ ($p < 0,05$, таблица 3.48).

ХЦК диагностировалась — у 5 (8,1%) пациентов с ПСХ: с локализацией во внутрипеченочных протоках — у 1 (20%) человека, в холедохе — у 4 (80%) человек. Средний возраст пациентов при ее диагностике составлял $44,6 \pm 3,4$ лет, средний срок развития от

постановки диагноза ПСХ – $2,8 \pm 1,3$ лет, от постановки диагноза ВЗК – $7,3 \pm 1,8$ лет. У 2 (3,2%) пациентов с ПСХ ХЦК обуславливалась клинический дебют и выявлялась в дебюте заболевания печени. Достоверных различий в частоте выявления ХЦК между различными видами ВЗК, ассоциированными с ПСХ не выявлено.

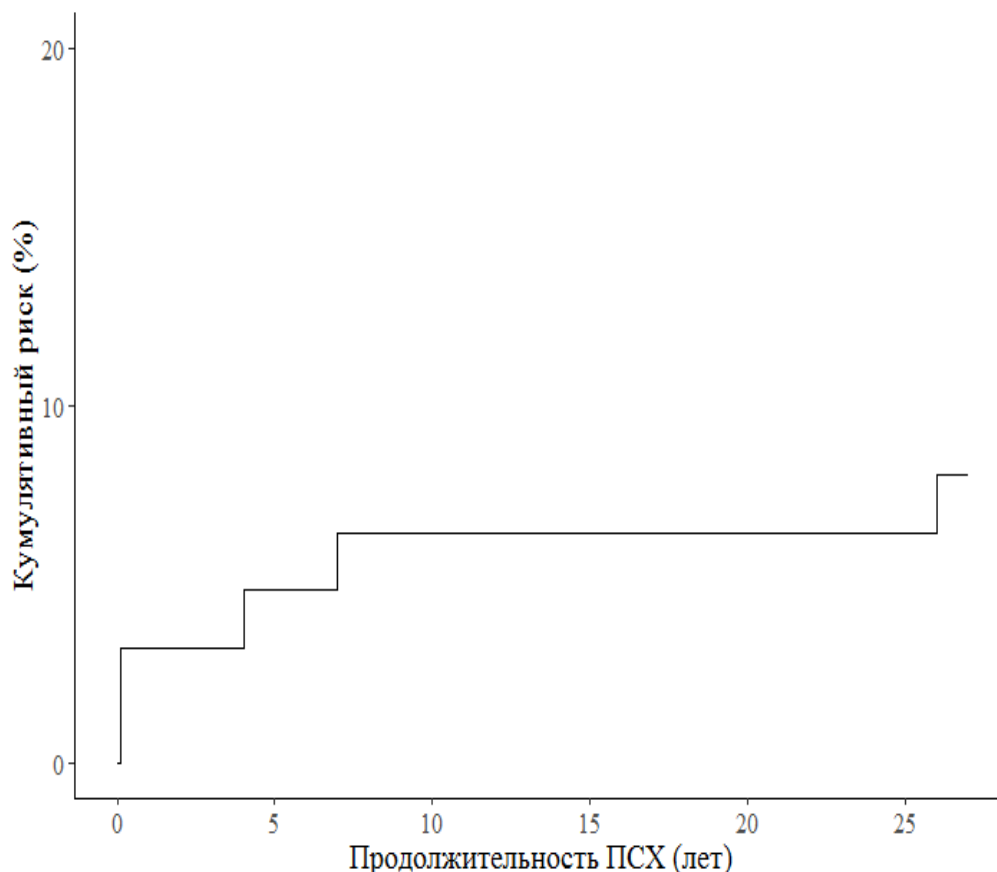


Рисунок 3.22 — Кумулятивный риск развития ХЦК у пациентов с ПСХ

Факт постановки диагноза ПСХ увеличивает кумулятивный риск развития ХЦК на 3,2%, через 4 года риск увеличивается до 4,8%, через 7 лет – до 6,4% и через 26 лет – до 8,1% (рисунок 3.22).

Колоректальная аденокарцинома была диагностирована у 1 (2,1%) пациента ВЗК/ПСХ, интраэпителиальная неоплазия – у 2 (4,3%) пациентов. Средний возраст этих пациентов составлял $53,3 \pm 2,7$ года, срок от дебюта ПСХ – $3,2 \pm 1,3$ лет, а от дебюта ВЗК – $10,2 \pm 2,5$ лет. Все обнаруженные новообразования локализовались в правых отделах толстой кишки, выявлялись при плановой КС на фоне высокой эндоскопической активности ВЗК.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для выполнения задач диссертационного исследования мы провели ретроспективный анализ медицинской документации и обследование 117 пациентов, из которых 62 человека с ПСХ и 55 человек с изолированной формой ВЗК. Были оценены клинические, лабораторные, инструментальные и морфологические (в том числе иммуногистохимические) особенности изучаемых заболеваний и их течение.

4.1. Анализ и обсуждение анамнестических и клинических данных

Результаты исследования продемонстрировали высокую частоту выявления поражения кишечника у пациентов с ПСХ. ВЗК были диагностированы у 75,8% пациентов с ПСХ, что сопоставимо с данными, полученными в Северной Америке и Европе, и выше, чем в Азиатском регионе [54, 183, 237]. Обращали на себя внимание фенотипические особенности ВЗК при сочетании с ПСХ (такие, как бессимптомное и малосимптомное течение, распространенный колит, ретроградный илеит и др.), отличающие их от классических форм ЯК и БК, что затрудняло проведение дифференциальной диагностики между нозологиями.

В Российской Федерации эпидемиологические исследования по распространенности как собственно ПСХ, так и ассоциированной с ним патологии не проводились. В самом крупном отечественном исследовании ПСХ Е. А. Александровой с соавт. (г. Москва, 2013 г.), включавшем 93 пациента, частота встречаемости ВЗК составляла 66,7%, что близко к нашим данным [2]. Полученные нами результаты касаются пациентов, проживающих в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, и не могут быть экстраполированы на всю территорию страны.

Поражение кишечника при ПСХ классифицировалось нами как ЯК у 46,8%, как БК у 31,9% и как ВЗКн у 21,3% пациентов, что в целом сопоставимо с данными приведенного выше исследования [2]. Кроме того, аналогичные нашим результаты были получены в исследовании Т. J. Weismüller с соавт. (2017), включавшем 7121 пациента [255]. По данным различных научных работ, заболевание кишечника при ПСХ чаще классифицируется как ЯК, однако частота встречаемости каждой нозологической формы ВЗК имеет широкий диапазон [162, 255]. Это частично объясняется отсутствием четких диагностических критериев для отдельных поражений кишечника при ПСХ, учитывающих особенности сочетанной патологии.

Средние сроки постановки диагноза ($4,1 \pm 0,6$ года для ПСХ и $3,3 \pm 1$ лет для ВЗК,

ассоциированных с ПСХ) отражают трудную ситуацию с диагностикой изучаемых заболеваний. Это, на наш взгляд, объясняется сложностью выявления сочетанных заболеваний на ранних стадиях и малой настороженностью практикующих врачей. Итогом становится поздняя диагностика и плохой прогноз для пациентов.

Следует учитывать и наличие скрытых и бессимптомных форм ВЗК и ПСХ. Так, у 29,8% пациентов с ВЗК/ПСХ в дебюте заболевания полностью отсутствовала клиническая картина патологии кишечника, а у 46,2% пациентов с исходным дебютом ВЗК при скрининговом исследовании лабораторные маркеры холестаза определялись на фоне отсутствия печеночной симптоматики. Аналогичные данные приводятся в большинстве литературных источников [162, 214, 216]. Большая доля скрытых малосимптомных вариантов ассоциированной патологии определяет целесообразность проведения скринингового эндоскопического исследования кишечника (КС) всем пациентам в дебюте ПСХ и регулярное определение лабораторных маркеров холестаза у всех пациентов с ВЗК. Несмотря на то что подобные требования содержатся в рекомендациях ведущих гастроэнтерологических ассоциаций [4, 7, 9, 11, 12, 90, 169], они не всегда соблюдаются на практике, что влечет за собой позднюю диагностику.

По данным литературы [136, 188, 214], сочетанные заболевания могут дебютировать как симптомокомплексами ПСХ, так и ВЗК (в нашем исследовании у 44,7% и 55,3% пациентов соответственно). Ранее считалось, что дебют ВЗК чаще опережает ПСХ [136, 188], но в последние годы все больше работ показывают рост случаев первичной манифестации ассоциированной патологии симптомокомплексом ПСХ [225]. Мы объясняем это лучшей диагностикой заболевания печени в результате широкого внедрения в практику неинвазивных методик исследования билиарного дерева (МРХПГ).

В то же время нами выявлены различия в первоочередности дебюта ПСХ у пациентов с различными нозологическими типами ВЗК. Так, при ВЗКн/ПСХ ассоциированная патология в 90% случаев дебютировала клиническими признаками ПСХ. Полагаем, что и это объясняется более поздней диагностикой ВЗКн, отличающихся малосимптомностью.

В литературе при описании пациента с ПСХ чаще всего упоминается словосочетание «молодой мужчина» [90, 183, 212], но в последние годы все больше авторов отмечают рост распространенности заболевания у женщин [148, 255]. Так, в метаанализе, опубликованном в 2018 г., доля женщин среди пациентов с ПСХ составила 52,5% [148]. Установлено, что ЯК/ПСХ чаще диагностируется у мужчин [124, 201, 255], в то время как при изолированном ПСХ или его ассоциации с другими типами ВЗК гендерных различий не выявлено либо незначительно преобладают женщины [148, 201, 255]. В нашем исследовании в общей группе пациентов с ПСХ заболевание диагностировалось с сопоставимой частотой между полами.

Средний возраст дебюта ПСХ в нашей работе составил $32,2 \pm 2,3$ года, что соответствует данным, полученными в других исследованиях [162, 255]. При анализе возрастных характеристик нами был выявлен ряд особенностей. Так, пациенты с ассоциированной патологией в дебюте ПСХ были достоверно моложе пациентов с изолированным заболеванием печени. Этот факт отмечался и ранее [214]. Возможно, он объясняется своевременным проведением комплексного обследования, включающим определение печеночных лабораторных маркеров, у пациентов с ВЗК. Однако не исключено, что более ранний дебют ПСХ является фенотипической особенностью ассоциированной патологии.

Средний возраст при первичной манифестации ВЗК, ассоциированных с ПСХ, составлял $28,4 \pm 2,5$ года. Пациенты с ЯК/ПСХ, БК/ПСХ и изолированным течением ЯК были моложе пациентов с ВЗКн/ПСХ. Это также объясняется высокой частотой бессимптомных форм ВЗКн, обуславливающих позднюю диагностику заболевания кишечника. Таким образом, по нашим данным, типичный пациент с ПСХ — это преимущественно молодой человек любого пола, в большинстве случаев имеющий ВЗК.

При оценке потенциальных триггерных факторов развития ассоциированной патологии нами получены данные о более частом табакокурении в анамнезе (до постановки диагноза ВЗК) у пациентов с изолированным течением ВЗК в сравнении с сочетанной патологией ВЗК/ПСХ. Аналогичные данные получены в работах S.A. Mitchell с соавт. (2002) [181] и I. M. Andersen с соавт. (2014) [26]. Возможно, курение является защитным фактором развития ПСХ [259].

Среди наших пациентов с ПСХ наследственную предрасположенность к ВЗК и ПСХ имели 3,2% и 1,6% пациентов соответственно, что сопоставимо с данными литературы [44]. У 6,7% пациентов с изолированным ПСХ нами была выявлена отягощенная наследственность по ВЗК, аналогичные результаты получены A. Bergquist с соавт. (2008) [44]. Эти данные могут говорить об общности механизмов развития ВЗК и ПСХ. В то же время наследственность по ВЗК достоверно реже выявлялась у пациентов с ассоциированной патологией, чем при изолированных формах ЯК и БК, что не исключает наличие других генетических факторов.

У 37,1% пациентов с ПСХ выявлялись внекишечные АИЗ. Наиболее часто при ПСХ диагностировались АИТ и АИЗП, что соответствует данным литературы [2, 80, 210, 211]. Пациенты с сочетанной патологией ВЗК/ПСХ чаще страдали дополнительной иммуноопосредованной патологией, чем пациенты с изолированным течением ВЗК. АИЗ встречались при ассоциированном и изолированном течении ПСХ с сопоставимой частотой. Стоит отметить, что, по данным C. Rupp с соавт. (2012 г.) [210], наличие внекишечных АИЗ является фактором риска снижения выживаемости без трансплантации у пациентов с ПСХ,

поэтому внимание к сопутствующей патологии имеет важное значение.

Другими часто встречающимися сопутствующими заболеваниями у пациентов с ПСХ были хронический холецистит (в том числе ЖКБ) и хронический панкреатит, что может быть объяснено нарушением состава и пассажа желчи вследствие основного заболевания.

Основными осложнениями ПСХ в нашей работе были стриктуры протоков (35,5%) и проявления вторичного билиарного цирроза печени (30,6%). Частота этих осложнений согласуется с данными литературы [68, 90, 124]. При ретроспективной оценке средний срок от клинического дебюта ПСХ до появления стриктур протоков составлял $2,8 \pm 0,3$ года, до развития цирроза — $4,7 \pm 1,8$ года. Отметим, что стриктуры у пациентов с ВЗК/ПСХ выявлялись преимущественно в холедохе, что может быть обусловлено не столько преобладающей локализацией, сколько их лучшей визуализацией при холангиографии. При ЯК/ПСХ стриктуры протоков (холедоха) диагностировались достоверно чаще, чем при БК/ПСХ.

Доминирующие стриктуры в нашем исследовании выявлялись только в холедохе у 16,1% пациентов с ПСХ, что также соответствует результатам других авторов [48]. Ассоциация с ВЗК, по нашим данным, не влияла на развитие доминирующих стриктур. Аналогичные результаты были получены М. Janse (2012) [132] при проспективном наблюдении в течение 6 лет 241 голландского пациента с ПСХ.

Перианальные поражения выявлялись у 10,6% пациентов с ВЗК/ПСХ, наиболее часто — параректальные трещины и свищи. Это отмечалось и ранее в других наблюдениях [131, 159].

Развитие стриктур кишечника не было характерно для БК/ПСХ, в отличие от изолированной БК. Этот факт описан в исследованиях и составляет одну из особенностей фенотипа ВЗК при ПСХ [180, 227].

Белково-энергетическая недостаточность чаще осложняла течение заболевания у пациентов с изолированной БК, чем с сочетанной патологией. Возможно, это обусловлено более частым и выраженным поражением тонкой кишки при изолированной БК, приводящим к мальабсорбции [112].

Показания к трансплантации печени имелись у 21% пациентов с ПСХ, что сопоставимо с другими данными [60]. Нами не выявлено влияния ВЗК на потребность в трансплантации печени у пациентов с ПСХ, аналогичные данные получены в исследовании U. Groote с соавт. (1996) [61].

Наиболее часто проводимыми оперативными вмешательствами на печени при ПСХ были дренирование и стентирование протоков, это определялось частым развитием билиарных стриктур.

Пациенты с ассоциированной патологией ВЗК/ПСХ в нашем исследовании реже нуждались в оперативных вмешательствах на кишечнике, чем при изолированном течении ВЗК. Это объясняется более легким течением ВЗК при ПСХ, описанным в литературе и ранее [162, 249].

Опухолевые и предопухолевые заболевания в период исследования диагностированы у 12,9% пациентов общей группы ПСХ, все ВЗК/ПСХ. Их частота совпадает с литературными данными по ПСХ и выше, чем в популяции и при изолированном течении ВЗК [57, 98, 114, 174].

ХЦК в нашем исследовании выявлялась у 8,1% пациентов, что согласуется с данными литературы [57] (рисунок 4.1). Отметим, что ХЦК у пациентов с ПСХ мелких протоков за период наблюдения не выявлялась, что совпадает с результатами других исследований, также констатировавших более благоприятное течение этой формы ПСХ [25, 47].

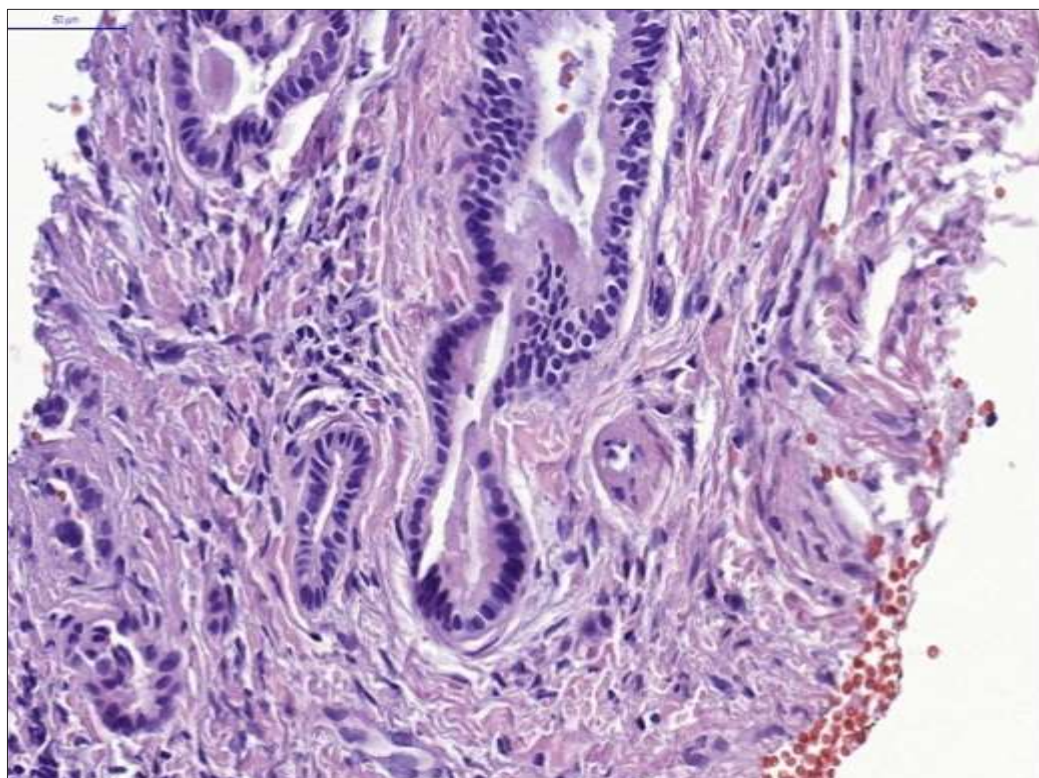


Рисунок 4.1 — Холангиокарцинома у пациента с ПСХ. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 50$ (собственные данные)

ХЦК обуславливала клинический дебют ПСХ у 2 (3,2%) наших пациентов. Мы предполагаем, что первичная манифестация ПСХ признаками ХЦК, вероятнее всего, происходит после предшествующего длительного бессимптомного течения, характерного для этого заболевания печени, а не является истинным дебютом ПСХ.

Нами показано, что факт постановки диагноза ПСХ увеличивает кумулятивный риск развития ХЦК на 3,2%, через 4 года риск увеличивается до 4,8%, через 7 лет — до 6,4% и

через 26 лет — до 8,1%.

Рассматривая патогенез ХЦК при ПСХ, большинство авторов полагают, что хроническое воспалительное повреждение эпителия протоков приводит к развитию неоплазий [168]. Вероятно, местная экспрессия провоспалительных цитокинов (таких, как ИЛ-6), активные формы азота и кислорода способствуют активации репликации и накоплению поврежденных ДНК, что является основным патогенетическим механизмом, ведущим к опухолевой трансформации холангиоцитов [168]. В нашем исследовании ХЦК чаще поражала холедох, данная локализация является наиболее типичной для ХЦК при ПСХ и согласно большинству литературных источников [98, 116, рисунок 4.1].

Новообразования толстой кишки выявлялись у 6,4% пациентов с ВЗК/ПСХ, что сопоставимо с данными литературы [27]. Считается, что у пациентов ВЗК/ПСХ риск развития КРР в 4 раза выше, чем при изолированном течении ВЗК, и в 10 раз выше, чем в среднем в популяции [27].

Механизмы, лежащие в основе развития КРР у пациентов с ВЗК/ПСХ, остаются не установленными. Различные авторы объясняют злокачественную трансформацию, выдвигая гипотезы генетической предрасположенности; влияния нарушений реабсорбции желчных кислот; изменения активности фанесоидных рецепторов под влиянием кишечной микрофлоры [58].

Колоректальная аденокарцинома была диагностирована у 1 (2,1%) пациента с ВЗК/ПСХ, интраэпителиальная неоплазия — у 2 (4,3%) 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. Несмотря на то, что КРР при изолированных ВЗК имеют чаще дистальное расположение [55, 58], все выявленные нами новообразования при ассоциированной патологии обнаружены в правых отделах толстой кишки. Это согласуется с данными литературы, указывающими, что при ВЗК/ПСХ неоплазии ободочной кишки чаще локализируются проксимально [73]. Полагают, что подобная локализация связана с цитотоксическими и канцерогенными эффектами вторичных желчных кислот, которые накапливаются в правых отделах толстой кишки из-за дефектов реабсорбции в кишечнике при холестатических заболеваниях печени [73]. Преобладание проксимальной локализации неоплазий требует при проведении регулярных эндоскопических исследованиях обязательного осмотра всей толстой кишки, прицельного внимания врача-эндоскописта к ее правым отделам.

Анализ течения ассоциированной патологии показал, что у трети наших пациентов с ПСХ манифестация заболевания печени характеризовалась устойчивым повышением лабораторных маркеров холестаза (иногда цитолиза) при отсутствии клинических

проявлений. Мы предполагаем, что в большинстве случаев ПСХ начинается с изменения лабораторных маркеров, а присоединение клинической симптоматики характеризует поздние стадии и развитие осложнений заболевания [19, 68, 90]. Редкое выявление острых форм клинического дебюта ПСХ среди пациентов с ЯК/ПСХ, возможно, обусловлено наблюдением и проведением комплексного обследования пациентов с ВЗК и, как следствие, ранней диагностикой заболевания печени. Вероятно, в нашей работе диагноз ПСХ у пациентов с ЯК и БК устанавливался в более молодом возрасте на ранних доклинических стадиях в результате их диспансерного наблюдения, в то время как длительное мало- и бессимптомное течение ПСХ у пациентов с ВЗКн/ПСХ, без исходного диагноза ВЗК и соответствующего наблюдения, приводило к выявлению болезни только на продвинутых стадиях.

Возможность длительного бессимптомного периода при ПСХ следует учитывать при его диагностике, в особенности принимая во внимание опубликованные данные о лучшем прогнозе по выживаемости у пациентов, которым диагноз был установлен до этапа манифестного течения [60, 139].

Отметим, что диагноз ПСХ на стадии цирроза был установлен у 16,1% пациентов, с сопоставимой частотой при ассоциированной с ВЗК и изолированной формах заболевания.

Клиническая картина ПСХ у наших пациентов отличалась вариабельностью, что определялось наличием или отсутствием осложнений заболевания печени, таких, как стриктуры протоков, бактериальный холангит, цирроз печени, новообразования различных локализаций, а также частой ассоциацией с иммуноопосредованными заболеваниями, в том числе ВЗК.

Ведущими симптомами клинической манифестации и течения ПСХ были общая слабость, боль и дискомфорт в правом подреберье, что обусловлено не только естественным течением заболевания, но и формированием осложнений, таких, как стриктуры протоков. Кишечную симптоматику в дебюте ПСХ имели около трети пациентов с ВЗК.

Продвинутые стадии заболевания или развитие осложнений ПСХ характеризовались такими признаками, как желтуха, зуд, гепатомегалия, спленомегалия, что соответствует данным других авторов [68, 90, 137]. Отметим, что кожный зуд регистрировался с сопоставимой частотой при изолированном и сочетанном с ВЗК течении ПСХ, но интенсивность его была выше при ВЗК/ПСХ. Мы предполагаем, что это обусловлено более продвинутыми морфологическими стадиями ПСХ в данной группе пациентов. Почти у трети пациентов с ПСХ наблюдалось повышение температуры тела, которое объяснялось не только осложнениями заболевания печени (бактериальные холангиты), но и активностью ассоциированных ВЗК.

Особенностью клинической манифестации и течения ВЗК, ассоциированных с ПСХ,

было большое число бес- и малосимптомных форм, диссоциировавших с эндоскопической, морфологической активностью заболевания кишечника, что подтверждает данные других исследователей [162, 214]. Латентное течение ВЗК чаще отмечалось при ВЗКн/ПСХ. Но характерная для изолированного течения ЯК кишечная симптоматика (диарея, примеси крови в стуле, тенезмы) не была обязательной для наших пациентов с ЯК/ПСХ.

По мнению ряда авторов, отсутствие или малая выраженность клинических проявлений ВЗК при ассоциированной патологии является его фенотипической особенностью [19, 162]. Предположительно, это может быть связано с меньшей активностью ВЗК при их сочетании с ПСХ (в нашем случае при ВЗКн).

Отметим, что у части пациентов с сочетанной патологией (в нашей работе — у 8,5% пациентов) может отмечаться острая клиническая манифестация ВЗК, что согласуется с данными, полученными в работе К. Jorgensen с соавт. (2012) [136].

При сравнении симптоматики в дебюте сочетанных заболеваний выявлено, что при клинической манифестации заболевания печени пациентов с ВЗК/ПСХ логично чаще, чем при манифестации ВЗК, беспокоили симптомы, связанные с поражением печени: боли в правом подреберье, кожный зуд и желтуха. В то же время наличие у трети пациентов кишечных симптомов, вероятно, обуславливало больший объем диагностических манипуляций, приводивший к более ранней диагностике ПСХ. В дебюте же ВЗК у пациентов с ВЗК/ПСХ (ЯК/ПСХ и БК/ПСХ) преобладала кишечная симптоматика.

Согласно данным ретроспективной оценки, за период с клинической манифестации ВЗК и ПСХ до включения в исследование симптоматика в группах изменялась незначительно. Таким образом, клиническая картина не может быть надежным маркером прогрессирования заболевания.

Нами не выявлено корреляционных взаимосвязей между активностью ВЗК и наличием/выраженностью клинических, лабораторных признаков ПСХ, что согласуется с данными литературы [97].

Проведенный анализ клинико-anamнестических данных позволил выявить наиболее характерные признаки исследуемых заболеваний, сгруппированные в таблицах 4.1, 4.2, которые следует учитывать в практической деятельности.

Таблица 4.1 — Отдельные клинические и анамнестические особенности при различных фенотипах ПСХ

Тип ПСХ	Клинические и анамнестические особенности
Изолированный ПСХ	— поздний клинический дебют
ПСХ/ВЗК	— ранний клинический дебют

Продолжение таблица 4.1

ПСХ/БК	— латентное течение
ПСХ/ВЗКн	— острая клиническая манифестация заболевания — поздний клинический дебют

Таблица 4.2 — Отдельные клинические и анамнестические особенности при различных фенотипах ВЗК

ВЗК/ПСХ	— латентный дебют заболевания; — низкая потребность в хирургических вмешательствах; — частая ассоциация с иммуноопосредованными заболеваниями; — частое развитие злокачественных новообразований
ЯК/ПСХ	— лёгкое течение заболевания; — реже кровавая диарея, тенезмы; — проксимальное расположение неоплазии толстой кишки; — частая ассоциация с иммуноопосредованными заболеваниями
БК/ПСХ	— частое развитие злокачественных новообразований
ВЗКн/ПСХ	— лёгкое течение заболевания; — не характерны кровавая диарея, тенезмы; — поздняя диагностика ВЗК

4.2. Анализ и обсуждение лабораторных данных

При оценке лабораторных маркеров выявлен ряд особенностей, которые могут быть использованы в практической медицине. Уровень СОЭ был повышен у большинства пациентов, без достоверных различий между группами.

Значение повышения СОЭ для диагностики АИЗП было показано ранее [17]. Однако оно не позволяет дифференцировать изолированное и ассоциированное течение исследуемых заболеваний. Важно отметить, что высокая СОЭ является показателем активности ВЗК, используемым в большинстве классификаций [235]. При ассоциации с ПСХ ускорение СОЭ может не соответствовать истинной активности ВЗК и завышать рассчитанную по стандартным оценочным системам [235] активность заболевания кишечника.

Оценка гемограммы показала, что в дебюте ПСХ для пациентов с ассоциированной патологией было более характерно наличие признаков системной воспалительной реакции (тромбоцитоз, лейкоцитоз), чем при изолированном ПСХ. Лабораторные признаки воспаления, вероятно, преимущественно были обусловлены активностью ВЗК.

Для пациентов всех групп была характерна анемия. Если при ВЗК она была прежде всего следствием кишечной кровопотери, наблюдающейся согласно нашим и литературным данным у всех пациентов с изолированным ЯК и половины с БК [1, 84], то при ПСХ, преобладала «анемия хронического воспаления», а в отдельных случаях для ее формирования

имел значение гиперспленизм.

Активность ВЗК в дебюте заболевания кишечника примерно у половины пациентов сопровождалась признаками системной воспалительной реакции. При прогрессировании заболевания для 8,6% пациентов с ПСХ была характерна лейкопения, которая у отдельных пациентов являлась следствием гиперспленизма, у других — инфекционного процесса (рецидивирующего холангита).

Тромбоцитопения развивалась как при изолированном, так и при ассоциированном с ВЗК течении ПСХ и была следствием уменьшением синтеза тромбопоэтина печенью, а у части пациентов — гиперспленизмом.

Аналогично результатам А. Barrie с соавт. (2013) [39], нами получены данные о более частом выявлении эозинофилии в периферической крови в дебюте ВЗК у пациентов с ЯК/ПСХ в сравнении с изолированным течением ЯК. Значение данного маркера при ПСХ и ВЗК не уточнено окончательно. Так, в уже упомянутой работе А. Barrie с соавт. (2013) [39] эозинофилия в гемограмме у пациентов с ЯК была ассоциирована с тяжелым течением колита, повышенным риском развития КРР и ассоциацией с ПСХ. Не исключено, что эозинофилы имеют значение в патогенезе ассоциированных заболеваний. Так, предполагается, что неустановленный триггерный фактор запускает процесс дегрануляции эозинофилов, которые экспрессируют TGF- β , являющийся мощным профибротическим цитокином [39, 207, 261]. Считается, что для БК эозинофилия менее характерна, чем для ЯК [101], что объясняет низкий уровень эозинофилов в крови у пациентов с БК/ПСХ в сравнении с другими ВЗК в нашем исследовании. Данный вопрос требует дальнейшего изучения.

У подавляющего большинства пациентов с ПСХ во всех группах выявлялся лабораторный холестатический синдром, являющийся одним из диагностических признаков заболевания. Но следует отметить, что у части пациентов в дебюте ПСХ отсутствовали лабораторные маркеры холестаза (ЩФ в 12,8% и ГГТ в 8,5% случаев), что согласуется с данными литературных источников и не исключает диагноз ПСХ [68, 90, 157]. Это показывает, что для скрининга ПСХ у пациентов с ВЗК целесообразно использование не только лабораторных, но и инструментальных (МРХПГ) методов диагностики.

Повышение активности лабораторных маркеров холестаза как в дебюте ПСХ, так и при прогрессии заболевания было более характерно для пациентов с ассоциированной с ВЗК формой патологии печени. Следует отметить, что повышение активности ГГТ и ЩФ может наблюдаться не только при гепатобилиарной патологии, но и при кишечной, поскольку эти ферменты содержатся в различных тканях и их большее повышение при ассоциированной патологии может являться результатом суммации активности ферментов, поступивших в кровь из разных источников. Выраженность активности маркеров холестаза может быть

дифференциально-диагностическим признаком изолированного и ассоциированного течения ПСХ. Интересно отметить, что активность маркеров холестаза (ЩФ) в дебюте ПСХ была достоверно ниже у пациентов с ЯК/ПСХ ($504,8 \pm 465,2$ ЕД/л), чем у пациентов с другими типами ВЗК (БК/ПСХ — $702,1 \pm 393$ ЕД/л и ВЗКн/ПСХ — $940 \pm 530,6$ ЕД/л.). Отметим, что с течением заболевания активность маркеров холестаза стала сопоставимой во всех группах.

В настоящее время ведущий триггерный фактор развития сочетанной патологии не установлен, а все ранее выявленные предикторы не имеют достаточной доказательной базы. Неоспоримым остается тот факт, что ПСХ является фактором риска развития ВЗК [68, 249], а распространенный колит при ВЗК является возможным предиктором формирования ПСХ [150]. Тем более ценными нам представляются полученные данные о возможных независимых предикторах развития сочетанных заболеваний.

В результате проведенного анализа установлено, что повышение активности ЩФ более чем в 2,95 раза от ВПН может считаться независимым предиктором развития ВЗК у пациентов с исходным ПСХ.

От 54,5% до 100% пациентов разных подгрупп в дебюте ПСХ имели повышение активности маркеров цитолиза, что согласуется с данными литературы [4, 68, 90, 157]. Заметим, что в дебюте ПСХ для всех пациентов с ВЗКн/ПСХ было характерно повышение как АЛТ, так и АСТ. Особенностью ассоциации БК/ПСХ явилось менее выраженное повышение активности АЛТ при манифестации ПСХ в сравнении с ЯК/ПСХ и ВЗКн/ПСХ.

При манифестации ВЗК повышение маркеров цитолиза имелось у 69,7% пациентов. При манифестации ПСХ, в сравнении с дебютом ВЗК, логично чаще выявлялись более высокие значения показателей, характерных для поражения печени (АЛТ, АСТ, ГГТ).

С течением заболеваний при ВЗК/ПСХ наблюдалась большая активность ферментов цитолиза в сравнении с изолированным течением ПСХ, что объясняется продвинутыми морфологическими стадиями ПСХ у пациентов с ассоциированной патологией в нашем исследовании.

В дебюте ПСХ сывороточный уровень общего билирубина был повышен у 40,4% пациентов с ПСХ, в том числе у 36,4% с изолированным течением заболевания печени и у 41,7% с ВЗК/ПСХ, что сопоставимо с данными литературы [4, 90, 157]. При этом у пациентов с БК/ПСХ в дебюте заболевания печени отмечалось более низкое содержание общего билирубина в сравнении с пациентами с ЯК/ПСХ и ВЗКн/ПСХ. Механизмами развития гипербилирубинемии при ПСХ в зависимости от клинической ситуации являлись обструкция протоков, печеночно-клеточная недостаточность и их сочетание.

Выраженное повышение СРБ не было характерно для пациентов с ассоциированной патологией в дебюте ПСХ, однако наблюдалось и при манифестации ВЗК, и при

прогрессировании заболеваний печени и кишечника. Повышение уровня СРБ при сочетанной патологии отражало активность ВЗК, а также развитие осложнений, в том числе бактериальных холангитов, при ПСХ.

Особенности гемограммы и биохимического лабораторного профиля у обследованных пациентов сгруппированы в таблице 4.3.

Таблица 4.3— Особенности гемограммы и биохимического лабораторного профиля

Показатель	ПСХ		ВЗК/ПСХ			ВЗК	
	ПСХ без ВЗК	ВЗК/ ПСХ	ЯК/ ПСХ	БК/ ПСХ	ВЗКн/ ПСХ	ЯК	БК
Лабораторные маркеры в дебюте ПСХ							
СОЭ	↑	↑	↑	↑	↑↑	-	-
Лейкоциты	N	N / ↑	N / ↑	N / ↑	N / ↑	-	-
Эозинофилы	чаще N	чаще N	чаще N	чаще N	чаще ↑	-	-
ЩФ	↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	-	-
ГГТ	↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	-	-
Лабораторные данные в дебюте ВЗК							
СОЭ	-						
Лейкоциты	-	N / ↑	N / ↑	N / ↑	N / ↑	N / ↑	N / ↑
Эозинофилы	-	N / ↑	чаще ↑	N	N / ↑	N	N
ЩФ	-	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	N	N
ГГТ	-	↑	↑	↑	↑	N	N
Лабораторные данные при развернутой картине							
СОЭ	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Лейкоциты	↓ / N	N / ↑	N / ↑	N / ↑	N / ↑	N / ↑	N / ↑
Эозинофилы	N / ↑	N / ↑	N / ↑	N / ↑	чаще ↑	N / ↑	N / ↑
Тромбоциты	↓↑ / N	любой, чаще ↓	↓↑ / N	↓↑ / N	↓↑ / N	↓↑ / N	↓↑ / N
ЩФ	↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	N	N
ГГТ	↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	N	N
Примечания: — — показатель не определялся; ↓ — средний уровень показателя снижен; ↑ — средний уровень показателя повышен; ↑↑ — характерен более высокий средний уровень показателя, чем при других нозологических формах; N – в пределах референтных значений							

Более чем у половины пациентов с ПСХ наблюдалось повышение уровня IgG и γ -глобулинов, что согласуется с опубликованными ранее данными [68, 70, 90]. Значения этих показателей во всех группах были сопоставимы. Отметим, что повышение этих маркеров отмечалось как при варианном синдроме ПСХ/АИГ, так и при изолированном течении ПСХ, что делает нецелесообразным использование диагностических шкал АИГ при вариантных синдромах.

Увеличение содержания IgG4 наблюдалось у 42,9% пациентов с ПСХ. Последние годы особое внимание уделяется повышению уровня IgG4 при ПСХ, хотя значение этого фактора

дискутируется [179]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что повышение IgG4 определяет худший прогноз, и обсуждается выделение подобных случаев в отдельный фенотип ПСХ [4, 179, 265].

Переходя к анализу выявлявшихся аутоантител, подчеркнем, что для ПСХ, в отличие от других АИЗП, не существует патогномичных аутоантител и могут выявляться различные их виды [24, 43, 90, 157].

ANA, anti-SMA определялись у 28,6% и 14,3% пациентов с ПСХ, не различаясь между группами сочетанного и изолированного течения заболевания, что согласуется с литературными данными [24, 70]. При этом для anti-SMA-позитивных пациентов был характерен более ранний дебют ВЗК ($14,8 \pm 1,2$ года против $31,1 \pm 1,8$ года у пациентов без антител). Это объясняется тем, что anti-SMA является одним из маркеров вариантного синдрома ПСХ/АИГ, для которого характерны сочетание с ВЗК и развитие в детском и молодом возрасте [70, 102].

У одного из пациентов в нашем исследовании определялись АМА, не характерные для ПСХ. АМА имеют высокую чувствительность и специфичность для диагностики ПБЦ(Х) [43] и рекомендуются к использованию в том числе для дифференциальной диагностики ПСХ и ПБЦ(Х) [157]. Выявление АМА при ПСХ возможно в случае редкого вариантного синдрома ПСХ/ПБЦ(Х), который и был диагностирован в данном случае.

Наиболее часто во всех группах ПСХ выявлялись рANCA, но их роль в диагностике заболевания спорна [68, 81, 88]. Мы выявляли рANCA при изолированном и сочетанном течения ПСХ и ЯК, а также у пациентов с сочетанием БК/ПСХ. Обсуждается вопрос об особом рANCA-позитивном фенотипе ПСХ [126, 127]. В недавнем исследовании было показано, что наличие рANCA коррелирует с неблагоприятным прогнозом ПСХ [152]. В исследовании J. R. Nov с соавт. (2017) [127] наличие рANCA сочеталось с более распространенным поражением кишечника при ЯК/ПСХ. По нашим данным, выявление рANCA было взаимосвязано с наличием ретроградного илеита при ЯК/ПСХ. Это подтверждает мнение [127], что рANCA при ПСХ может быть расценен как маркер особого фенотипа ЯК/ПСХ. Антитела к *Saccharomyces Cerevisiae*, выявляющиеся, по данным литературы, у части пациентов с БК [56, 169], в нашей работе определялись только при ее изолированном течении.

Анализ уровня отдельных онкомаркеров показал, что РЭА и СА19-9 были повышены у 4 (14,3%) пациентов с ПСХ каждый. Выявлена положительная корреляция сывороточного содержания СА19-9 с уровнем лейкоцитов ($r=0,59$, $p=0,008$). Аналогичные данные получены в исследовании A. Wannhoff с соавт. (2015) [254]. Можно предполагать, что повышение уровня СА19-9 является косвенным свидетельством рецидивирующих бактериальных

холангитов при ПСХ.

Обсуждается, что наличие холестаза и бактериального холангита приводит к мутации в генах фукозилтрансферазы 2 и 3 (FUT2 и FUT3), которые регулируют продукцию этого онкомаркера [253]. Стоит отметить, что изолированный холестаз не оказывал влияние на уровень СА19-9 [253].

В рекомендациях ЕССО (2009), РГА (2015) [7, 90] предлагается регулярное определение СА19-9 при ПСХ с целью ранней диагностики ХЦК. Нами не получено достоверных взаимосвязей между уровнем онкомаркеров и развитием опухолевых и предопухолевых заболеваний при ассоциированном течении ВЗК/ПСХ, что предполагает низкую информативность этого метода для раннего выявления малигнизации.

4.3. Анализ и обсуждение результатов инструментальных исследований кишечника и печени

Наряду с эндоскопической оценкой, в период исследования мы анализировали данные протоколов КС при постановке ПСХ и ВЗК, что позволило нам оценить динамику изменений.

Ретроспективная оценка 34 протоколов КС показала, что при постановке диагноза ПСХ более чем у 2/3 пациентов имелись эндоскопические признаки поражения слизистой оболочки подвздошной и/или толстой кишки. Отметим, что у пациентов с исходным ВЗК развитие ПСХ во всех случаях отмечалось на фоне активности заболевания кишечника. Кроме того, благодаря скрининговой КС у 8,1% пациентов (4,9% в дебюте ПСХ и 3,2% при включении в исследование) выявлено поражение кишечника при отсутствии кишечной симптоматики.

Легкая, средняя и тяжелая эндоскопическая активность воспаления кишечника при постановке диагноза ПСХ диагностировалась с близкой частотой. Нами не получено данных о взаимосвязях между активностью воспаления в подвздошной и/или толстой кишке и развитием ПСХ. Это согласуется с результатами других исследований [162, 214]. Предполагается, что ведущую роль в патогенезе ассоциированной патологии играет нарушение проницаемости кишечной стенки, характерное для заболевания кишечника [139, 141, 160].

При анализе 90 протоколов КС, выполненных при постановке диагноза ВЗК на фоне развернутой клинической симптоматики (в том числе 40 пациентов с ВЗК/ПСХ), установлено, что активность эндоскопического воспаления при изолированной и ассоциированном с ПСХ типах ВЗК была сопоставимой.

Таким образом, клиническая картина поражения кишечника при ассоциированном с

ПСХ течении ВЗК далеко не всегда отражает наличие и активность эндоскопического воспаления в кишечнике. Это противоречит данным отдельных исследований, в которых малосимптомность ВЗК при ассоциированной патологии объяснялась меньшей эндоскопической активностью поражения кишечника при ПСХ [214, 216]. В то же время наши данные согласуются с другими работами, в которых описывается наличие активного воспаления в кишечнике при отсутствии симптоматики в данной группе пациентов [214].

Мы считаем, что диссоциация между симптомами и эндоскопической активностью воспаления является характерной для «особого фенотипа» ВЗК при ПСХ и должна учитываться практикующими врачами. Отсутствие клинических проявлений ВЗК при ПСХ не исключает их наличия и требует обязательного проведения скрининговых КС этим пациентам.

В нашем исследовании КС была выполнена 54 пациентам с ПСХ и 48 пациентам групп контроля изолированного течения ЯК и БК. Активное воспаление имели более 80% пациентов со всеми типами ВЗК. Нами не установлено достоверных различий в степени тяжести обострения ВЗК, оцененной эндоскопически, в группах исследования и контроля.

При ВЗК, сочетающемся с ПСХ, поражение кишечника чаще носило распространенный характер, это еще одна характеристика «особого фенотипа» ВЗК при ПСХ.

При БК в сочетании с ПСХ наблюдалась только нестриктурирующая, непенетрирующая (воспалительная) форма заболевания. Аналогичные данные получены в большинстве опубликованных работ [131]. Таким образом, нестриктурирующая, непенетрирующая (воспалительная) форма БК является признаком так называемого «особого фенотипа» БК при ПСХ. По нашим наблюдениям, ПСХ может сочетаться с БК верхних отделов ЖКТ (у 14,3% с БК/ПСХ выявлено поражение желудка). В этих случаях малосимптомное течение, отсутствие специфических морфологических признаков БК (таких, как гранулемы), легкое течение заболевания без развития стриктур и пенетрации затрудняло постановку диагноза и отличало данный вариант заболевания от классических форм БК. Является ли подобное течение типичным для БК верхних отделов ЖКТ, ассоциирующихся с ПСХ, покажет дальнейшее описание подобных клинических случаев.

Важной характеристикой «особого фенотипа» ВЗК при ПСХ является частое поражение подвздошной кишки [19, 249]. По нашим данным, эндоскопически активный илеит при постановке диагноза ПСХ имели 58,4% пациентов с ВЗК/ПСХ (из которых ЯК, БК и ВЗКн — 66,7%, 55,5% и 33,3% пациентов соответственно), что согласуется с ранее опубликованными данными [131, 137, 162]. При этом для илеита не была характерна высокая активность воспаления.

При диагностике ВЗК илеит выявлялся у 55% пациентов с ассоциированной патологией (в 50%, 71,4% и 40% случаях при ЯК, БК и ВЗКн соответственно).

Отметим, что у 2 (4,2%) бессимптомных пациентов с ВЗК/ПСХ в период исследования при выполнении скрининговой КС диагностирована БК, терминальный илеит без поражения

толстой кишки. Наша работа показывает важность выполнения досмотра подвздошной кишки у пациентов с ПСХ, несмотря на имеющиеся данные о преобладании активного воспаления в толстой кишке при данной патологии.

Аналогично данным большинства исследований, в нашей работе илеит чаще наблюдался при ЯК/ПСХ, чем при изолированных формах ЯК [137, 162]. В период исследования илеит наблюдался примерно у половины пациентов с ВЗК/ПСХ. При этом его частота при БК как при изолированном, так и ассоциированном с ПСХ варианте и на разных этапах заболевания была сопоставимой.

При постановке диагноза ПСХ у 20,8% пациентов с ВЗК/ПСХ наблюдался проксимальный градиент эндоскопического воспаления. В момент диагностики ВЗК правостороннее преобладание активного воспаления встречалось у 15% пациентов, а в период исследования — у 15,4% пациентов с ВЗК/ПСХ. Правостороннее поражение было характерно для пациентов с БК/ПСХ и ВЗКн/ПСХ. Для ЯК/ПСХ проксимальный градиент воспаления не был столь характерен, как для БК/ПСХ и ВЗКн/ПСХ. Однако при постановке ПСХ 16,7% пациентов с ЯК имели не характерную для классического варианта ЯК более высокую активность воспаления в слепой и восходящей ободочной кишке.

Причина преобладания воспаления в правых отделах толстой кишки при ассоциированной патологии не ясна. Свойства толстой кишки варьируют на ее протяжении. Так, соотношение анаэробных фекальных бактерий, участвующих в метаболизме 7 α -дегидроксилазы желчными кислотами, различно [73]. Кишечная рН в дистальном отделе толстой кишки ниже, чем в проксимальном [73]. Недавно сообщалось, что изменения в кишечной рН способствуют бактериальному росту в толстой кишке и влияют на соотношение реакции холоилглицингидролазы и 7 α -гидроксилазы, таким образом создавая различия в их содержании между отделами толстой кишки [73]. Имеются данные о том, что причиной развития ЯК при ПСХ является влияние токсичных желчных кислот, таких, как литохолевая, на содержание кишечной бактериальной флоры [73]. S. Yamada с соавт. (1994) [264] сообщили, что ректальное введение хемотаксических пептидов, продуцируемых *Escherichia coli*, индуцирует колит, а также воспалительные изменения в печени и желчных протоках по типу ПСХ. Кроме того, следует учитывать, что проксимальный градиент воспаления в ряде случаев мог быть обусловлен изменением активности заболевания в различных отделах кишечника на фоне терапии.

Мы можем констатировать, что при ассоциированной патологии ВЗК/ПСХ встречается эндоскопически более активное воспаление в правых отделах толстой кишки. Однако имеются некоторые особенности, зависящие от нозологической формы ВЗК и продолжительности заболевания. Мы считаем целесообразным выделение распространенного колита с правосторонним преобладанием как отдельной формы ВЗК, ассоциирующейся с ПСХ, тем самым поддерживаем предложение экспертов ЕССО (2017) [171].

Еще одной характеристикой «особого фенотипа» ВЗК при ПСХ является так называемое ректальное щажение, под которым в большинстве работ понимают отсутствие

эндоскопических признаков воспаления в прямой кишке [137, 249]. На наш взгляд, этот подход не совсем верен, так как отсутствие эндоскопического воспаления не исключает наличия гистологических признаков активности заболевания, которые подробно описаны в разделах 3.5.1 и 4.4.1.

В нашем исследовании при диагностике ВЗК эндоскопически интактную ректальную слизистую оболочку имели 22,5% пациентов с ВЗК/ПСХ (6,2%, 35,7% и 30% пациентов с ЯК, БК и ВЗКн соответственно). Эти данные, по нашему мнению, весьма важны, так как большинство ранее проведенных исследований [162, 214] оценивали активность заболевания у пациентов, уже получавших терапию, что оказывало влияние на результаты. Установлено, что при постановке диагноза (до назначения местной и системной терапии) у 22,5% пациентов с ВЗК/ПСХ не наблюдалось эндоскопических признаков поражения прямой кишки, в том числе у 6,2% пациентов с ЯК/ПСХ. Однако статистически значимых различий с изолированным течением ЯК не получено. С прогрессированием заболевания у всех пациентов с ЯК (как изолированным, так и ассоциированным с ПСХ) формировалось поражение прямой кишки, в то время как при БК и ВЗКн часть пациентов имела эндоскопически интактную ректальную слизистую оболочку.

Таким образом, у некоторых пациентов с ВЗК/ПСХ, в том числе с ЯК/ПСХ, возможно отсутствие признаков эндоскопического поражения прямой кишки, обязательного для изолированного ЯК, что согласуется с данными большинства исследователей [135, 136, 214, 249]. При анализе отдельных эндоскопических признаков поражения кишечника обращало на себя внимание отсутствие при БК/ПСХ специфических для БК эндоскопических признаков — сужений, стриктур кишечника. Аналогичные наблюдения имеются в литературе, и их также относят к «особому фенотипу» поражения кишечника при ПСХ [131].

Предопухолевые заболевания кишечника нами диагностировались среди пациентов с ассоциированным течением ЯК/ПСХ и не выявлялись при изолированной форме ЯК, однако статистических различий не получено. Неоплазии выявлялись при проведении КС и последующего морфологического исследования полиповидных образований кишечника на фоне обострения ВЗК. Высокие риски развития опухолевых и предопухолевых заболеваний у пациентов с ВЗК/ПСХ определяют необходимость регулярных скрининговых исследований.

Холангиография является основным методом диагностики ПСХ и динамического наблюдения [94].

Нами было проанализировано 45 протоколов МРХПГ, выполненных при постановке диагноза ПСХ, в том числе у 30 пациентов с ВЗК/ПСХ.

Поражение протоков выявлено у 32 (71,1%) пациентов с ПСХ, в том числе у 18 (40%)

внепеченочных и у 51,1% внутрипеченочных. С течением заболевания отмечено увеличение частоты поражения внутри- и внепеченочных протоков во всех подгруппах ПСХ, однако статистически значимые значения не достигнуты.

В момент диагностики ПСХ поражение внутрипеченочных протоков было более характерно для ЯК/ПСХ, ВЗКн/ПСХ и реже встречалось при БК/ПСХ. В ряде исследований имеются данные об особом фенотипе ПСХ при БК, который определяется более легким течением и лучшим прогнозом [99, 131, 159]. Но мы полагаем, что БК, вероятно, не влияет на прогноз ПСХ, а описанное в литературе легкое течение заболевания печени может быть обусловлено ранней диагностикой на фоне манифестного течения БК. В то же время редкое поражение внутрипеченочных протоков потенциально улучшает технические возможности выполнения диагностических и хирургических манипуляций при ПСХ.

4.4. Анализ и обсуждение результатов морфологических исследований

4.4.1. Анализ и обсуждение результатов морфологического исследования кишечника

Анализ морфологических характеристик установил некоторые особенности гистологической картины изучаемых заболеваний.

В период исследования морфологические признаки воспаления в подвздошной и толстой кишке выявлялись у 75% и 97,1% пациентов с ПСХ соответственно. Таким образом, интактная СО подвздошной кишки имела только у 2/3 пациентов, а толстой – чуть более чем в 1/10 случаев. Важным результатом явилось наличие у 88,9% пациентов с ПСХ без клинично-эндоскопических проявлений ВЗК плотного воспалительного инфильтрата собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки, что соответствует ГИН. Отметим, что аналогичные морфологические изменения выявлялись у пациентов с эндоскопической ремиссией ВЗК (при сочетании с ПСХ и изолированном течении). Возможности оценки гистологического заживления СО кишечника при ЯК имеют определенные ограничения, что обусловлено отсутствием самого определения «гистологическая ремиссия» [170, 171]. Вероятно, заживление СО кишечника при ЯК характеризуется регрессией воспалительного инфильтрата и нарушений архитектоники крипт, однако в некоторых случаях может присутствовать ряд признаков сохраняющегося повреждения: снижение плотности крипт, их ветвление и укорочение [170]. В инфильтрате собственной пластинки СО кишечника в ремиссии преобладают моноциты, при этом

клеточность инфильтрата может быть несколько повышена [107,170]. Значение выявленных нами изменений еще предстоит уточнить, возможно, мы наблюдали доклинические проявления ВЗК, предикторы их развития либо реактивный колит на фоне поражения печени. Мы можем заключить, что в большинстве случаев при ПСХ кишка не бывает интактной, даже при отсутствии эндоскопических проявлений.

Важной особенностью состава воспалительного инфильтрата СО кишечника при ПСХ явилось частое выявление эозинофилов (58,8%). Эозинофильная инфильтрация была характерна как для изолированного течения ПСХ, так и для сочетания с ВЗК. Эозинофилы встречались при ЯК/ПСХ чаще, чем при изолированном течении ЯК. Имеются работы, демонстрирующие, что наличие эозинофилов ассоциировано с более тяжелым течением ВЗК (в частности ЯК) и характерно для ассоциации с ПСХ [39, 101].

Клиническая картина ВЗК не отражает наличие и активность морфологического воспаления кишечника. Авторами данная особенность объясняется более низкой активностью воспаления в кишке при ассоциированной форме ВЗК в сравнении с изолированным течением ЯК и БК [28, 162]. Нами получены данные об умеренной и выраженной морфологической активности обострения илеоколита у пациентов с ЯК/ПСХ и БК/ПСХ, сопоставимой с изолированными формами ЯК и БК.

Результаты демонстрируют возможность активного воспаления при ассоциированных заболеваниях, сопровождающегося скудными клиническими проявлениями. Таким образом, отсутствие развернутой клинической картины ВЗК при ПСХ является его фенотипической особенностью, наличие клинических проявлений не зависит от активности воспаления в толстой кишке, что обуславливает сложности диагностики.

В нашем исследовании морфологическая и эндоскопическая активность ВЗК были сопоставимы, что согласуется с данными литературы [214].

При анализе отдельных морфологических признаков обращал на себя внимание фиброз слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки, который выявлялся более чем у половины пациентов с ПСХ. Возможно, данная находка обусловлена особенностями патоморфоза заболевания — развитием иммунного повреждения с формированием описанного выше хронического воспаления с исходом в склероз. В таком случае фибротические изменения в слизистой оболочке кишечника подобны поражению гепатобилиарной системы при ПСХ. Высокая частота выявления ВЗК при ПСХ, схожий характер клеточной инфильтрации и выраженные фибропластические процессы в зоне поражения (как в печени, так и в строме слизистой оболочки кишечника) требуют дальнейшего изучения и поиска общих патогенетических механизмов.

По данным литературных источников, гранулема является специфическим, но не чувствительным признаком классической БК, который обнаруживается в 15–36% биоптатов

[8, 10]. Ни в одном биоптате слизистой оболочки кишечника пациентов с БК/ПСХ нами не выявлена гранулема, редкость ее обнаружения при БК/ПСХ описана и ранее [28]. Это затрудняет проведение дифференциальной диагностики нозологической принадлежности ВЗК в рамках ассоциированной патологии.

Выявленные нами эндоскопические и морфологические особенности поражения кишечника при ПСХ обобщены в таблице 4.4.

Таблица 4.4 — Эндоскопические и морфологические особенности поражения кишечника при ПСХ

Тип	Эндоскопические особенности	Морфологические особенности
ПСХ без ВЗК	—	— хроническое кишечное воспаление без признаков активности (ГИН I); — эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки; — фиброз стромы слизистой оболочки
ВЗК/ПСХ	— распространённый колит; — поражение подвздошной кишки; — эндоскопически интактная слизистая оболочка прямой кишки; — возможность поражения верхних отделов ЖКТ; — возможность правостороннего преобладания воспаления толстой кишки	— эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки; — фиброз стромы слизистой оболочки
ЯК/ПСХ	— распространённый колит; — ретроградный илеит; — возможность правостороннего преобладания воспаления толстой кишки; — возможность эндоскопически интактной слизистой оболочки прямой кишки	— эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки; — фиброз стромы слизистой оболочки
БК/ПСХ	— возможность поражения верхних отделов ЖКТ; — возможность изолированного илеита; — нестриктурирующая, непенетрирующая (воспалительная) форма	-
ВЗКн/ПСХ	— возможность правостороннего преобладания воспаления толстой кишки; — возможность эндоскопически интактной слизистой оболочки прямой кишки	— фиброз стромы слизистой оболочки

4.4.2 Анализ и обсуждение результатов морфологического исследования печени

Морфологическое исследование биоптатов печени было выполнено у 39 (62,9%) пациентов с ПСХ, из которых 26 (66,7%) имели ВЗК.

Для ПСХ характерно многообразие и, в целом, неспецифичность морфологических изменений, неравномерность поражения желчных протоков [68, 90], что подтверждается и нашими данными. Этим обусловлена относительно низкая диагностическая ценность биопсии печени при ПСХ. Однако морфологическая оценка играет ключевую роль в диагностике и дифференциальной диагностике ПСХ мелких протоков, вариантного синдрома ПСХ/АИГ, что подтверждено нашими данными.

Выраженность фиброзных изменений у наших пациентов с ПСХ варьировала от минимальных до формирования цирроза. В целом, в общей группе ПСХ чаще наблюдалась начальная стадия заболевания — портальная (I) стадия по J. Ludwig. Морфологические признаки цирроза печени имели 23,1% пациентов с ПСХ. Следует учитывать, что истинная выраженность поражения печени при ПСХ не может быть установлена путем биопсии печени в связи с неравномерностью поражения билиарного дерева. Мы не можем исключить, что в случаях, когда мы видели в биоптате минимальные стадии, в других отделах печени, где в большей степени нарушался пассаж желчи, имелись более продвинутые изменения.

Нами не выявлено достоверных различий в частоте встречаемости отдельных гистологических признаков при изолированном течении ПСХ и его сочетании с ВЗК, что согласуется с литературными данными и, вероятно, является подтверждением общих патогенетических механизмов заболевания [163].

Наиболее часто выявляемыми морфологическими изменениями в биоптатах печени были: фиброз, признаки структурного поражения желчных протоков и дуктопения. При этом плотность портальной лимфогистиоцитарной инфильтрации чаще была умеренной, что согласуется с данными литературы [37, 163]. Это связано с тем, что в основе ПСХ лежит прогрессирующий процесс перидуктулярного фиброзирования на фоне умеренного деструктивного воспаления, что приводит к нарушению структуры и функции желчных протоков [19, 139, 157].

Специфический для ПСХ признак – концентрический перидуктулярный фиброз (рисунок 4.2) выявлялся нами лишь у трети пациентов с ПСХ, что сопоставимо с данными других исследований [17, 163]. Отсутствие этого патогномичного признака ПСХ в большинстве биоптатов печени объясняется неравномерностью поражения. Мы согласны с мнением, что низкая чувствительность этого признака ограничивает возможности морфологической верификации ПСХ [68, 90].

Заметим, что, по нашим данным, при ассоциированном и изолированном течении ПСХ перидуктулярный фиброз выявлялся с сопоставимой частотой (рисунок 4.2). В классическом исследовании, описывающем морфологические характеристики ПСХ, J.Ludwig с соавт. (1989) [164] также не выявили гистологических различий между изолированным и ассоциированным с ВЗК заболеваниями печени.

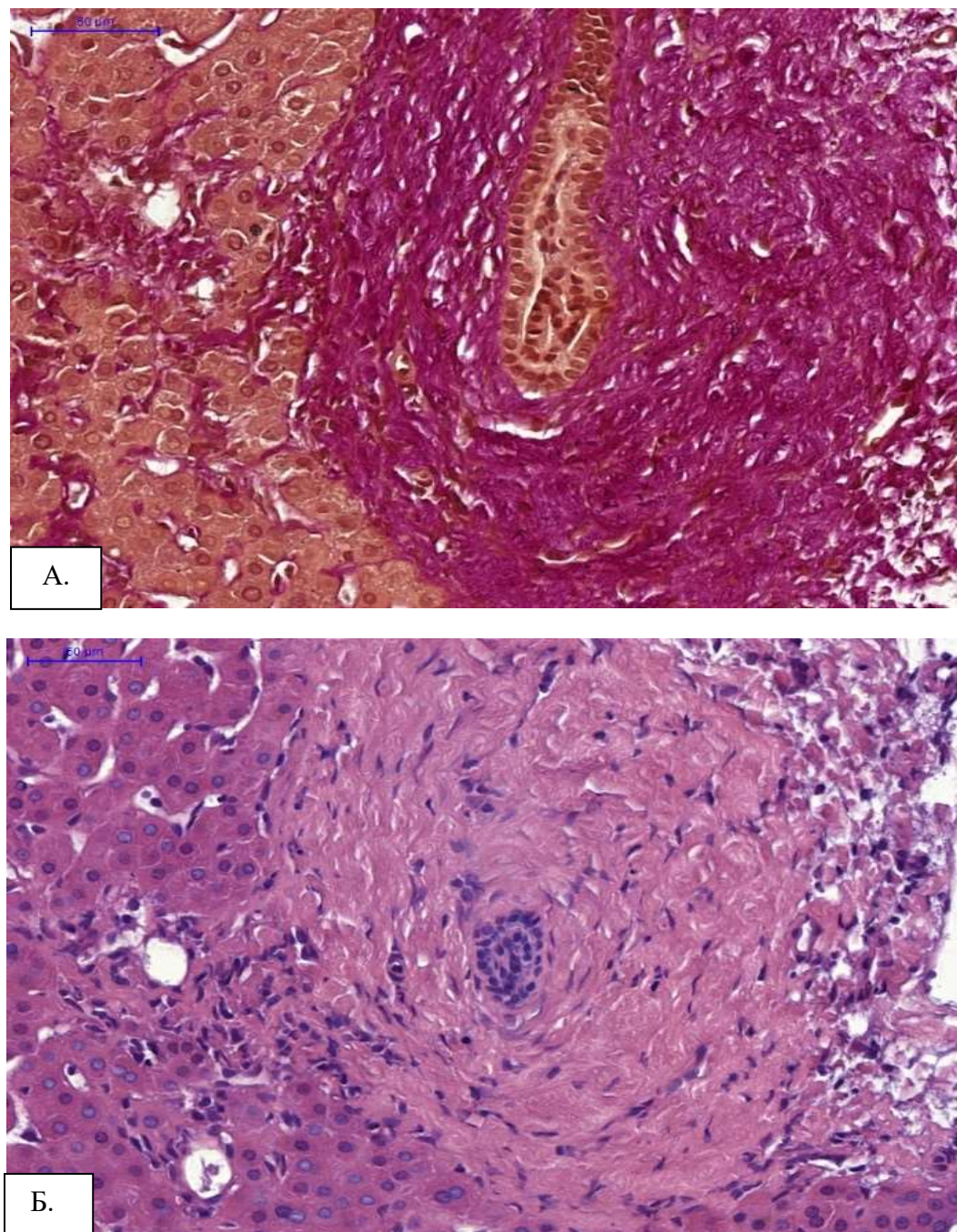


Рисунок 4.2—Перидуктулярный фиброз у пациентов с ПСХ (собственные данные).

А. Окраска пикрофуксином по ван Гизону, увеличение $\times 50$;

Б. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 50$.

В части биоптатов отсутствовали выраженные изменения печеночной паренхимы, что

обусловлено особенностями патогенеза ПСХ [37, 163], при котором вначале возникает перипротоковое поражение с распространением на портальные тракты, а другие отделы печеночной долики вовлекаются лишь на поздних стадиях фиброза.

Важной находкой стало выявление инфильтрации и фиброза центральной вены у большинства пациентов с изолированным и сочетанным течением ПСХ. В литературе имеются единичные описания васкулита у пациентов с ПСХ и некоторыми другими АИЗП [15]. Так, в работе Н. В. Марченко (2015) выявлена воспалительная инфильтрация и фиброз центральной вены у пациентов с ПБЦ(Х), АИГ и их вариантными синдромами [15]. Несмотря на то что поражение 3-й зоны при АИЗП чаще определяется на ранних стадиях АИГ [15], в нашем исследовании фиброз центральной вены встречался с сопоставимой частотой при ПСХ и ПСХ/АИГ. Отметим, что потенциальная роль повреждения сосудов в патогенезе склерозирующего холангита подтверждена на животных моделях [198].

Анализ возможных взаимосвязей некровоспалительной активности и стадии ПСХ с лабораторными подтвердил выявил, что сывороточные маркеры состояния печени, в том числе уровень холестатического синдрома, не отражают ни некровоспалительную активность, ни стадию фиброза в биоптате. Таким образом, лабораторные показатели не могут быть надежными маркерами активности и стадии ПСХ.

В целом, изучение биоптатов печени не выявило морфологических различий между изолированным ПСХ и ПСХ/ВЗК.

4.4.3. Анализ и обсуждение результатов иммуногистохимического исследования

4.4.3.1. Анализ и обсуждение результатов иммуногистохимического исследования кишечника

Мы оценивали абсолютное содержание CD68⁺-позитивных клеток (маркер моноцитов и макрофагов), а также экспрессию TGF-β1 клетками слизистой оболочки подвздошной, толстой кишки и печени у пациентов с изолированным и сочетанным течением ПСХ и ВЗК.

Количественная оценка инфильтрации CD68⁺, TGF-β1⁺-клетками СО кишечника пациентов с ПСХ без ВЗК была сопоставима с данными, опубликованными в литературе для здоровых людей [161, 203]. Нами выявлено повышение содержания CD68⁺ и TGF-β1⁺ -клеток в строме СО кишечника пациентов с морфологически активными ВЗК и ВЗК/ПСХ в сравнении с СО подвздошной и толстой кишки пациентов с ПСХ без ВЗК. Это согласуется с

данными литературных источников об увеличении абсолютного содержания CD68⁺-макрофагов и экспрессии TGF- β 1 в СО кишечника пациентов с активными ВЗК в сравнении со здоровыми людьми [31, 79].

Важно отметить, что при сопоставимой морфологической активности в нашем исследовании не получено достоверных различий в абсолютном содержании CD68⁺-макрофагов в СО кишечника у пациентов с изолированными и сочетанными с ПСХ формами ВЗК, а также между различными нозологическими формами заболевания кишечника. Вероятно, при сочетании ВЗК с ПСХ, как и при изолированных формах заболевания кишечника, различия в характере поражения (преимущественно воспалительный при ЯК и фиброзирующий при БК) определяются не абсолютным содержанием макрофагов, а составом их субпопуляции [66]. Известно, что под действием неустановленного фактора при ВЗК возникает приток из крови в кишечник провоспалительных M1 макрофагов [66]. В ответ на это по механизму обратной связи эпителиальные клетки, моноциты, M2 невоспалительные макрофаги и другие клетки слизистой оболочки кишечника экспрессируют TGF- β , являющимся противовоспалительным цитокином [145]. Предполагается, что имеющийся при ВЗК дефект сигнальных путей TGF- β на макрофагах приводит к нарушению дифференцировки резидентных провоспалительных M1 в анергические M2 макрофаги, что способствует поддержанию активного воспаления в кишечнике [184]. Дефект сигнальных путей TGF- β у животных моделей ВЗК приводил к развитию и поддержанию активности химически-индуцированного колита [146, 223].

Предполагается, что острый воспалительный ответ при ЯК возникает с участием рекрутированных M1 воспалительных моноцитов [145], а нарушение сигнальных путей TGF- β способствует поддержанию активного воспаления [185].

Преимущественно фиброзирующий процесс при БК объясняют преобладанием M2 невоспалительных макрофагов в кишечнике, которые являются продуцентами главного профибротического фактора TGF- β 1 [145]. Предполагается, что в результате мутации [145] при БК происходит дефект секреции провоспалительных цитокинов макрофагами в ответ на действие бактериальных агентов, вследствие чего воспаление приобретает хроническое течение. Неспособность макрофагов к эффективному фагоцитозу приводит к образованию гранулем [66, 230], а гиперпродукции TGF- β к формированию фиброза [31].

Несмотря на то что в печени при ПСХ преобладают фиброзирующие процессы, в кишечнике пациентов с ВЗК/ПСХ мы наблюдали преимущественно воспалительный характер поражения [169]. Вероятно, CD68⁺-макрофаги и TGF β 1⁺-клетки не оказывают столь значимого профибротического действия в кишечнике пациентов с ВЗК/ПСХ, как в печени при ПСХ и при изолированном течении БК. Это подтверждается малой частотой

стриктурирующих форм БК, протекавших в сочетании с ПСХ, в нашем исследовании и редким описанием подобных изменений в литературе [131]. В то же время мы предполагаем, что дефект сигнальных путей TGF- β 1 у пациентов с изолированным ПСХ может приводить к формированию умеренно выраженного фиброза стромы слизистой оболочки кишечника, выявленного нами у большинства пациентов с ПСХ. Однако этот фиброз редко приводит к развитию осложнений, таких, как стриктуры. Нельзя исключить, что патогенетические механизмы поражения кишечника при ПСХ отличаются от описанных для изолированных форм ЯК и БК.

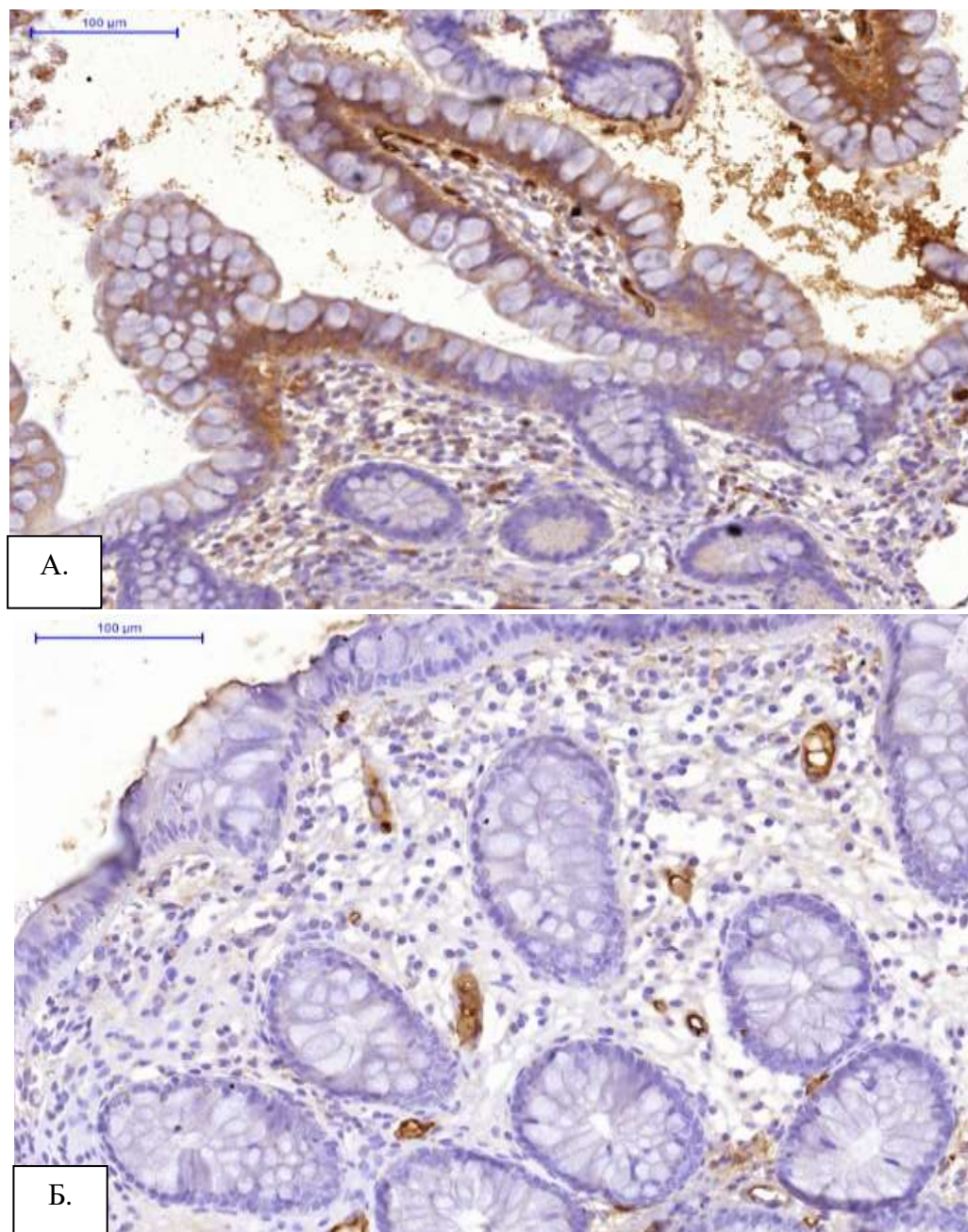


Рисунок 4.3—Экспрессия TGF- β 1 (коричневое окрашивание) клетками слизистой оболочки тонкой (А) и толстой (Б) кишки при ПСХ без ВЗК. Иммуногистохимический метод (хромоген: DAB). Увеличение $\times 100$

При оценке отношения содержания экспрессирующих TGF- β 1 клеток к CD68⁺-непаренхиматозным клеткам в слизистой оболочке толстой кишки мы получали показатель более 100%, что говорит о том, что, вероятнее всего, в толстой кишке макрофаги являются не единственными продуцентами TGF- β 1. Согласно данным литературы, дополнительно экспрессировать TGF- β 1 в кишке могут фибробласты, Т-лимфоциты, дендритные, эпителиальные клетки [31, 153].

Мы предполагаем, что меньшая экспрессия TGF- β 1⁺-клетками в слизистой оболочки подвздошной кишки при сопоставлении с толстой объясняется более низкой активностью илеита в сравнении с колитом у наших пациентов.

Основываясь на полученных результатах, мы считаем, что CD68⁺-макрофаги и TGF- β 1 играют важную роль в патогенезе поражения кишечника при ПСХ.

4.4.3.2. Анализ и обсуждение результатов иммуногистохимического исследования печени

При аутоиммунных заболеваниях печени макрофаги принимают активное участие в процессах воспаления и формирования фиброза, являясь главными продуцентами TGF- β 1 [74].

Наибольшее содержание TGF- β 1⁺CD68⁺-клеток в общей группе пациентов с ПСХ отмечалось в строме портальных трактов, что объясняется преобладанием процессов некровоспаления и фиброза в указанной зоне. Однако, в отличие от работы С. Т. Shearn с соавт. (2018) [221], нами достоверные различия в абсолютном содержании TGF- β 1⁺CD68⁺-клеток в сравнении с другими зонами печеночной долики не получены. Мы предполагаем, что это объясняется большой долей пациентов с вторичным билиарным циррозом печени (52,9%) в нашем иммуногистохимическом исследовании.

Нами показано достоверное увеличение абсолютного содержания TGF- β 1-клеток и экспрессии TGF- β 1 CD68⁺-макрофагами в портальных трактах и центральной зоне у пациентов с циррозом печени (F4) в сравнении с пациентами с доцирротическими стадиями ПСХ (F 0–3), что подтверждает важную роль TGF- β 1 в развитии фиброза при ПСХ.

Согласно существующим взглядам, формирование фиброза печени при ПСХ начинается в портальной зоне [198], где на фоне хронического асептического воспаления, гиперпродукции TGF- β происходит активация и пролиферация звездчатых клеток и портальных фибробластов, что приводит к развитию концентрического перидуктулярного фиброза с прогрессирующей облитерацией желчных протоков [198]. Важно отметить, что

подобный концентрический фиброз описан в легких и почках пациентов с системной склеродермией [82], патогенез которой связан с периартериальным поражением и последующей ишемией стенки сосудов. Обнаруженное повышение абсолютного содержания TGF- β 1⁺-клеток и экспрессии TGF- β 1 CD68⁺-макрофагами в центральной зоне печеночной долики при ПСХ, вероятнее всего, является свидетельством прогрессирования фиброза.

На более поздних стадиях ПСХ прогрессирование фиброза обусловлено главным образом холестазом, возникающим в результате обструкции желчных протоков [198]. Отсутствие статистических различий в содержании CD68⁺-клеток и экспрессии TGF- β 1 CD68⁺-макрофагами в парабазальной зоне печеночной долики у пациентов с циррозом в нашем исследовании, вероятно, объясняется вовлечением паренхимы печени на далеко зашедших стадиях.

Отметим, что несмотря на достоверно большее содержание TGF- β 1-позитивных клеток, суммарная экспрессия TGF- β 1 CD68⁺-макрофагами во всех зонах печеночной долики статистически не различалась между группами пациентов с циррозом печени и доцирротическими стадиями ПСХ, что может говорить о важной роли других непаренхиматозных клеток, например фибробластов печени в продукции TGF- β 1 у пациентов с циррозом.

Наши данные косвенно подтверждают важную роль макрофагов и TGF- β 1 в патогенезе ПСХ. Мы предполагаем, что при ПСХ повреждение печени неустановленным фактором приводит к рекрутированию из крови моноцитов и воспалительных M1-макрофагов [71]. По данным литературы, у пациентов с ПСХ имеется дефект сигнальных путей TGF- β 1, что приводит к нарушению дифференцировки макрофагов и поддержанию активного воспаления [71, 74]. На фоне нарушения функции по принципу обратной связи происходит гиперпродукция макрофагами профибротического фактора TGF- β 1, однако функция его в печени и в кишечнике, по-видимому, реализуется по различным механизмам, в результате чего в кишечнике преобладают процессы активного воспаления с умеренным фиброзом, в то время как в печени на фоне слабо выраженных воспалительных изменений прогрессирует фиброз [71]. При прогрессировании ПСХ TGF- β экспрессируется не только макрофагами, но другими непаренхиматозными клетками печени, например активированными звездчатыми клетками, что приводит к прогрессированию фиброза [51, рисунок 4.4].

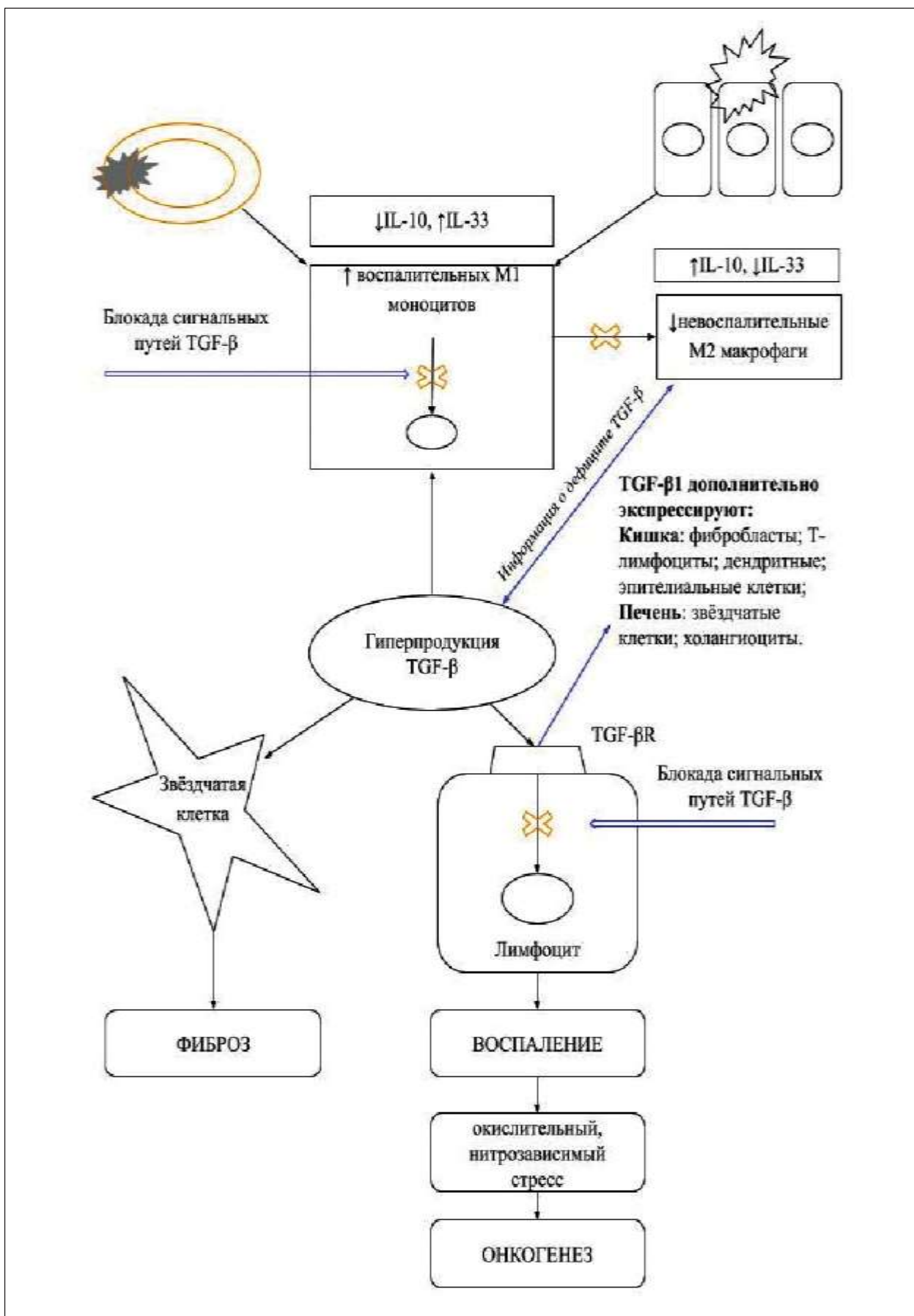


Рисунок 4.4—Роль макрофагов и TGF-β1 в патогенезе сочетанных заболеваний ВЗК и ПСХ

Впервые полученные нами данные о возможной патогенетической роли CD68 и TGF- β 1 при ассоциированных заболеваниях ПСХ и ВЗК являются перспективным для дальнейшего изучения.

4.5. Воспалительные заболевания кишечника, сочетающиеся с особыми формами первичного склерозирующего холангита

4.5.1. Воспалительные заболевания кишечника и первичный склерозирующий холангит мелких протоков

ПСХ мелких протоков в нашем исследовании имели больше трети пациентов (37,1%) с ПСХ, что выше средних значений, приводимых в литературе [25, 90]. Возможно, у части пациентов ПСХ был диагностирован нами на ранних стадиях, до развития холангиографически визуализированных структур, и в дальнейшем у них произойдет формирование классического течения. Так, нами установлено, что для пациентов с ПСХ/ВЗК, в отличие от изолированного течения ПСХ, более характерны негативные данные холангиографии в течение начального периода заболевания с развитием типичной холангиографической картины в течение $6,4 \pm 0,8$ года от диагностики заболевания печени. Эти данные косвенно подтверждают мнение о том, что ПСХ мелких протоков/ВЗК и классическая форма ПСХ представляют собой одно заболевание [49].

Мы подтверждаем данные о частом, но не обязательном сочетании ПСХ мелких протоков с ВЗК (поражение кишечника имели 65,2% пациентов) [25]. Таким образом, как при классической форме заболевания, так и пациентам с ПСХ мелких протоков показано обязательное выполнение скрининговой КС.

Нами не установлено достоверных различий в частоте выявления различных форм ВЗК, сочетающихся с ПСХ мелких протоков, в отличие от ранее опубликованных работ, где ПСХ мелких протоков чаще сопутствовала БК [99, 204]. Вероятно, частое выявление БК в этих исследованиях обусловлено отсутствием четких критериев диагностики различных ВЗК при ПСХ мелких протоков на фоне фенотипических особенностей поражения кишечника при данной патологии. Так, отличительной особенностью ВЗК при ПСХ мелких протоков в сравнении с классической формой заболевания печени в нашем исследовании являлось отсутствие эндоскопических признаков воспаления слизистой оболочки прямой кишки на фоне активного колита при постановке диагноза ВЗК. Данная особенность должна

учитываться клиницистами при диагностике и дифференциальной диагностике ассоциированных заболеваний.

Развитие ХЦК в нашем исследовании не было характерно для пациентов с ПСХ мелких протоков, что согласуется с данными мировых источников литературы, считающих его осложнением только с классической формой заболевания печени [25, 47, 51]. Однако, учитывая наши данные, совпадающие с результатами других исследований [25, 61], о развитии холангиографических изменений в среднем у 8,1% пациентов, которым ранее устанавливался диагноз ПСХ мелких протоков, считаем целесообразным рекомендовать выполнение периодической скрининговой МРХПГ всем пациентам с ПСХ мелких протоков.

4.5.2. Первичный склерозирующий холангит с признаками аутоиммунного гепатита (перекрестный синдром) и воспалительные заболевания кишечника

В нашем исследовании ПСХ/АИГ имели 25,8% пациентов группы исследования, это выше значений, которые приводят в литературе [23, 70, 90, 157].

Аналогично изолированному течению ПСХ, для ПСХ/АИГ было характерно сочетание с ВЗК (диагностировалось у 81,3%). Частота различных форм ВЗК не различалась у пациентов с ПСХ и ПСХ/АИГ, что соответствует литературным данным [23].

Несмотря на то что АИГ чаще наблюдается у женщин [91], развитие вариантного синдрома ПСХ/АИГ в нашем исследовании было более характерно для мужчин. Вероятно, это обусловлено тем, что ПСХ, который распространен среди обоих полов, является ведущим заболеванием.

Мы подтверждаем данные [22] о более раннем дебюте ПСХ/АИГ [в среднем развивался в $22,5 \pm 4$ года] в сравнении с классическим ПСХ [в среднем в $36,6 \pm 2,6$ года, $p=0,002$]. Важно отметить, что дебют ВЗК у пациентов с ПСХ/АИГ также наступал раньше, чем при классической форме ПСХ [в среднем в $25,1 \pm 4,5$ года против $35,8 \pm 2,6$ года, $p=0,03$].

Нами впервые описано, что для ПСХ/АИГ в сравнении с классической формой заболевания печени более характерно поражение подвздошной кишки, что наблюдалось как в дебюте, так и при прогрессировании ВЗК.

Таким образом, к особенностям ПСХ/АИГ относятся ранний дебют, отсутствие связи с женским полом и более частое поражение подвздошной кишки у пациентов с ПСХ/АИГ/ВЗК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основное место в нашем исследовании отводилось изучению характеристик течения сочетанной патологии ПСХ/ВЗК в сравнении с изолированными формами, а также поиску предикторов развития этого сочетания. Нами выявлены особенности возрастных характеристик сочетанных заболеваний, установлены предикторы развития ВЗК/ПСХ, ассоциация ПСХ с другими нозологическими формами, в том числе с аутоиммунными (не ВЗК) заболеваниями.

Результаты продемонстрировали высокую частоту ВЗК среди пациентов с ПСХ (75,8%, $p < 0,05$): ЯК, БК и ВЗКн диагностировались с сопоставимой частотой у 46,8%, 31,9% и 21,3% этих пациентов соответственно.

В нашем исследовании показано, что ПСХ не является «болезнью мужчин», а встречается одинаково часто у лиц обоего пола. Определено, что клинический дебют ПСХ/ВЗК развивается в более молодом возрасте, чем изолированной формы ПСХ.

Была проанализирована клиническая картина в дебюте ВЗК, ПСХ и при их сочетании, отмечена динамика ее изменений. Выявлена высокая частота бессимптомного течения ПСХ (как изолированного, так и сочетанного с ВЗК), что несомненно негативно влияет на своевременную диагностику заболеваний. Определено, что клинические проявления ПСХ в целом мало изменяются с течением заболевания. Установлено, что клиническая картина при ВЗК/ПСХ не отражает эндоскопическую и морфологическую активность ВЗК и соответственно клиническая симптоматика не является надежным маркером развития и обострения ВЗК при ПСХ.

Проанализированы осложнения ВЗК, ПСХ и их сочетанного течения, а также потребность в хирургическом лечении. Подтверждена высокая частота развития опухолевых и предопухолевых заболеваний у пациентов с ПСХ. Установлено, что ХЦК выявлялась у 8,1% пациентов с ПСХ. Кумулятивный риск развития ХЦК увеличивался от 3,2% в дебюте ПСХ до 8,1% через 26 лет. Потребность в оперативном лечении кишечника при ВЗК/ПСХ была ниже, чем при изолированном течении ВЗК. Не выявлено влияния ВЗК на потребность в трансплантации печени при ПСХ.

Анализ лабораторных данных позволил выявить типичные профили для различных вариантов изучаемых заболеваний. Установлено, что для ПСХ характерно повышение показателей холестаза в сочетании с умеренным ростом активности трансаминаз. Отметим, что у части пациентов в дебюте заболевания печени не отмечалось повышение активности лабораторных маркеров холестаза (ЩФ — в 12,8%, ГГТ — в 8,5% случаев), что важно учитывать в диагностическом процессе.

Установлено, что повышение ЩФ более чем в 2,95 раза от ВПН может быть предиктором развития ВЗК у пациентов с исходным ПСХ (ОШ=1,72; 95% ДИ=1,12±3,39, $p<0,05$).

Показано, что при ПСХ могут выявляться различные виды аутоантител, не имеющих диагностического значения. В то же время обнаружено, что выявление рANCA может быть маркером особого фенотипа ЯК/ПСХ, характеризующегося частым поражением подвздошной кишки ($p<0,05$, $\chi^2=7,03$). Anti-SMA-позитивность при ПСХ более характерна для вариантного синдрома ПСХ/АИГ (33,3% пациентов против 5,9% пациентов с ПСХ, $p<0,05$) и взаимосвязана с ранней манифестацией патологии кишечника: 14,8 года при ВЗК и 10,7 года при ЯК ($p<0,05$).

Показано, что СА19-9 не может быть надежным диагностическим маркером развития ХЦК. В то же время установлена положительная корреляция содержания СА19-9 с уровнем лейкоцитов в крови у пациентов с ПСХ ($p=0,008$, $r=0,59$), предполагающая, что повышение СА19-9 у этих пациентов в большей степени связано с развитием вторичных инфекций билиарного тракта.

Эндоскопическая картина поражения кишечника была проанализирована в дебюте ВЗК, ПСХ и при их прогрессировании, оценена динамика изменений. Результатом стало уточнение характеристик, составляющих «особый фенотип» ВЗК при ПСХ. Эндоскопическими особенностями ЯК/ПСХ явились: распространенный колит, ретроградный илеит, а также не характерная для изолированного ЯК возможность сохранения интактной СО прямой кишки на фоне активного колита и проксимальный градиент эндоскопического воспаления. Для БК/ПСХ была характерна нестриктурирующая, непенетрирующая (воспалительная) форма заболевания. Кроме того, нами выявлены случаи (редкого по данным литературы) сочетанного течения БК/ПСХ с поражением верхних отделов ЖКТ, а также изолированного илеита. Для ВЗКн/ПСХ были характерны левосторонний или распространенный колит, возможность сохранения эндоскопически интактной СО прямой кишки на фоне активного колита, а также правосторонний градиент эндоскопического воспаления.

Нами не выявлено статистических различий в активности эндоскопического воспаления между изолированными и сочетанными с ПСХ формами ВЗК. В то же время получены убедительные данные о высокой частоте бессимптомных форм ВЗК при ПСХ, протекающих с активным воспалением в кишечнике, выявляемым только при эндоскопическом исследовании, что требует обязательного выполнения КС всем пациентам с ПСХ.

Холангиографические признаки поражения протоков обнаруживались у 71,1%

пациентов в дебюте ПСХ и 83,3% пациентов при прогрессировании заболевания. Анализ протоколов МРХПГ показал частое вовлечение внепеченочных протоков у пациентов с ВЗК/ПСХ. С течением заболевания отмечено нарастание частоты поражения внутри- и внепеченочных протоков во всех группах ПСХ, но динамика холангиографических изменений не была статистически значимой. В то же время нами показан высокий риск развития ХЦК у данных пациентов, определяющий необходимость регулярного выполнения скрининговой холангиографии.

Морфологические признаки воспаления слизистой оболочки выявлялись в подвздошной кишке в 75%, а в толстой кишке — в 97,1% случаев. Для ВЗК при ПСХ была характерна умеренная и выраженная активность заболевания, сопоставимая с изолированными формами ЯК и БК. В 97,1% случаев при ПСХ без признаков ВЗК нами выявлено хроническое кишечное воспаление. Аналогичные изменения имелись у всех 5,9% пациентов неактивное с эндоскопической ремиссией ВЗК/ПСХ. Гистологические изменения СО кишечника при ЯК/ПСХ характеризовались фиброзом и эозинофилией. Морфологическая и эндоскопическая активность ВЗК в нашем исследовании были сопоставимы.

При активных формах ВЗК, как сочетанных с ПСХ, так и изолированных, в сравнении с ПСХ без ВЗК наблюдалось повышение плотности инфильтрации CD68⁺-макрофагами и экспрессии TGF- β 1 в строме слизистой оболочки толстой кишки.

Анализ морфологического исследования показал, что для сочетания ВЗК/ПСХ характерны более продвинутые стадии заболевания печени, чем для изолированного ПСХ. Патогномоничный признак ПСХ — перидуктулярный фиброз — выявлялся нами при морфологическом исследовании в трети случаев, что подтверждает невысокую информативность биопсии печени для диагностики ПСХ. Впервые подробно описаны неспецифичные, но характерные для ПСХ признаки — инфильтрация и фиброз центральной вены, имевшиеся в 15,4% и 64,1% биоптатов соответственно. Оценка экспрессии TGF- β 1 непаренхиматозными клетками печени не выявила различий между изолированным и сочетанным с ВЗК течением ПСХ. Нами показано повышение экспрессии TGF- β 1 макрофагами печени в стадии цирроза (F4), подтверждающее значение TGF- β 1 в прогрессировании фиброза при ПСХ.

Частота ПСХ мелких протоков в нашем исследовании составила 37,1%, при этом 65,2% пациентов имели сопутствующее заболевание кишечника. Показано, что для ВЗК при ПСХ мелких протоков при диагностике заболевания кишечника было более характерно отсутствие эндоскопического поражения прямой кишки на фоне активного илеоколита. У 8,1% пациентов с ПСХ отмечалось появление типичных холангиографических изменений

через $6,4 \pm 0,8$ года от диагностики заболевания печени.

Установлено, что для вариантного синдрома ПСХ/АИГ характерны сочетание с ВЗК, ранний клинический дебют ВЗК ($25,1 \pm 4,5$ года) и ПСХ ($22,5 \pm 4$ года), частое поражение подвздошной кишки.

Основным 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 усовершенствование системы профилактически заболеваний.

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 течении 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- $\beta 1$ ($543,2 \pm 200,2$ абс. в мм^2 при F4 против $200,8 \pm 172,1$ абс. в мм^2 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 ($22,5 \pm 4$ лет 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 слизистой оболочки 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 слизистой оболочки 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

абс.—абсолютное содержание

АИГ—аутоиммунный гепатит

АИГ/ПСХ — первичный склерозирующий холангит с признаками аутоиммунного гепатита (перекрестный синдром)

ПБЦ(Х)—первичный билиарный цирроз (холангит)

ПСХ/ПБЦ(Х)—первичный склерозирующий холангит с признаками первичного билиарного цирроза (холангита) (перекрестный синдром)

АИЗ—аутоиммунные заболевания

АИЗП—аутоиммунные заболевания печени

АИТ—аутоиммунные тиреоидит

АЛТ—аланинаминотрансфераза

анти-SMA—антитела к гладким мышцам

АСТ—аспартатаминотрансфераза

БК—болезнь Крона

БК/ПСХ—болезнь Крона, сочетающаяся с первичным склерозирующим холангитом

БЭН—белково-энергетическая недостаточность

ВЗК—воспалительные заболевания кишечника

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

ВЗКн—воспалительные заболевания кишечника неклассифицированные

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

ВОЗ—Всемирная организация здравоохранения (World Health Organization)

ВПН—верхний предел (лабораторной) нормы

ГГТ— γ -глутамилтрансфераза

ГИН—гистологический индекс Нэнси (Nancy histological index)

ДИ—95% доверительный интервал

ЖКТ—желудочно-кишечный тракт

ИЛ-6—интерлейкин-6

ИФА—иммуноферментный анализ

КС—колоноскопия

- КРР— колоректальный рак
- МКБ-10— Международная классификация болезней и причин смерти 10-го пересмотра
- МКБ-11— Международная классификация болезней и причин смерти 11-го пересмотра
- МНО— международное нормализованное отношение
- МРХПГ— магнитно-резонансная холангиопанкреатография
- нРИФ— реакция непрямой иммунофлюоресценции
- ОШ— отношение шансов
- ПАМО— патоген-ассоциированные молекулярные образцы
- ПБЦ(Х)— первичный билиарный цирроз (холангит) п/зр.— поле зрения
- ПСХ— первичный склерозирующий холангит
- РГА— Российская гастроэнтерологическая ассоциация
- РОПИП— Российское общество по изучению печени
- РФ— Российская Федерация
- РЭА— раковый эмбриональный антиген
- РЭндО— Российское эндоскопическое общество
- СО кишечника— слизистая оболочка кишечника
- ХЦК— холангиокарцинома
- ЩФ— щелочная фосфатаза
- ЭРХПГ— эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
- ЯК— язвенный колит
- ЯК/ПСХ— язвенный колит, сочетающийся с первичным склерозирующим холангитом
- AASLD— Американская ассоциация по изучению болезней печени (American Association for the Study of Liver Diseases)
- Ag— антиген
- ANA— антинуклеарные антитела
- ANCA— антитела к цитоплазме нейтрофилов
- ASCA— антитела к *Saccharomyces cerevisiae*
- CFTR — трансмембранный регулятор муковисцидоза (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator)
- СРБ— С реактивный белок
- ДАВ— 3,3'-диаминобензидин (3,3'-diaminobenzidine)
- EASL— Европейская ассоциация по изучению печени (European Association for the Study of the Liver)
- ЕССО — Европейской организации по изучению язвенного колита и болезни Крона (The European Crohn's and Colitis Organisation)

ESGAR — Европейское общество желудочно-кишечной и абдоминальной радиологии (The European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology)

ESGE — Европейское общество гастроэнтерологической эндоскопии (The European Society of Gastrointestinal Endoscopy)

IAIHG — Международная группа по аутоиммунному гепатиту (International Autoimmune Hepatitis Group)

Ig — иммуноглобулин

IgG4 — иммуноглобулин G4

M — среднее значение

m — величина средней ошибки

MDR3 — белок множественной лекарственной устойчивости 3 (multidrug resistance protein)

MHC — главный комплекс генов тканевой совместимости человека (Major Histocompatibility Complex или Human Leukocyte Antigen — HLA)

r — коэффициент корреляции Пирсона

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

SD — стандартное отклонение

SES-CD — Простой эндоскопический индекс болезни Крона (The Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease)

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

TGF- β R — рецепторы к трансформирующему фактору роста β

TLR — Toll-подобные рецепторы

UCEIS — Эндоскопический индекс активности язвенного колита (The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адлер, Г. Болезнь Крона и язвенный колит / Г. Адлер; перевод с немецкого А. А. Шептулина. — Москва : ГЭОТАР — МЕД, 2001. — 500 с.
2. Александрова, Е. А. Системные проявления первичного склерозирующего холангита / Е. А. Александрова, Э. З. Бурневич, Е. А. Арион // Клиническая медицина. — 2013. — № 4. — с. 38–42.
3. Белоусова, Е. А. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований / Е. А. Белоусова, Д. И. Абдулганиева, О. П. Алексеева [и др.] // Альманах клинической медицины. — 2018. — № 46(5). — с. 445–463.
4. Винницкая, Е. В. Актуальные вопросы диагностики и лечения первичного склерозирующего холангита (по материалам российского консенсуса по диагностике и лечению первичного склерозирующего холангита. Москва, 2018 г.) / Е. В. Винницкая, С. Р. Абдулхаков, Д. Т. Абдурахманов [и др.] // Терапевтический архив. — 2019. — Т. 91, № 2. — С. 9–15.
5. Губонина, И. В. Клинико-эпидемиологическая характеристика и исходы воспалительных заболеваний кишечника в когорте больных Северо-Западного региона по данным восьмилетнего наблюдения / И. В. Губонина, В. Б. Гриневиц, Е. И. Ткаченко [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2019. — № 172(12). — С. 24–33.
6. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита / В. Т. Ивашкин, Ю. А. Шельгин, И. Л. Халиф [и др.] // Колопроктология. — 2017. — № 1(59). — С. 6–31.
7. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза / В. Т. Ивашкин, Е. Н. Широкова, М. В. Маевская [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2015. — № 2. — с. 41–57.
8. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона [Электронный ресурс] / В. Т. Ивашкин, Ю. А. Шельгин, И. Л. Халиф [и др.] — Москва, 2017. — URL: http://www.gastro.ru/userfiles/R_Krona_2017.pdf
9. Ивашкин, В. Т. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита / В. Т. Ивашкин, Ю. А. Шельгин, Е. А. Белоусова [и др.] — Москва, 2019. —

URL: file:///C:/Users/Admin/Desktop/%D0%94%D0%B8%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F%202020/1541-1666-1-SM.pdf.

10. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект) / В. Т. Ивашкин, Ю. А. Шельгин, Е. А. Белоусова [и др.] // Колопроктология. — 2020. — Т. 19, № 2. — С. 8–38.

11. Клинические рекомендации «Болезнь Крона» (утв. Минздравом России) [Электронный ресурс]. — Москва, 2020. — URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/176>.

12. Клинические рекомендации «Язвенный колит» (утв. Минздравом России) [Электронный ресурс]. — Москва, 2020. — URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/193>.

13. Князев, О. В. Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера, сегодня, завтра / О. В. Князев, Т. В. Шкурко, Н. А. Фадеева [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2017. — № 3. — С. 4–12.

14. Лейшнер, У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром / У. Лейшнер ; перевод с немецкого А. Шептулина. — Москва : Анахарсис, 2005. — 176 с.

15. Марченко, Н. В. Клинико-морфологические и психоэмоциональные взаимосвязи при аутоиммунных заболеваниях печени : специальность 10.01.04 «Внутренние болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Марченко Наталья Валерьевна. — Санкт-Петербург, 2015. — 229 с.

16. Райхельсон, К. Л. Морфологическая дифференциальная диагностика аутоиммунных заболеваний печени в клинической практике / К. Л. Райхельсон, В. Е. Карев, Н. В. Марченко // Профилактическая и клиническая медицина. — 2013. — № 2(47). — С. 43–49.

17. Райхельсон, К. Л. Дифференциальная диагностика и прогноз течения аутоиммунных заболеваний печени: специальность 10.01.04 «Внутренние болезни» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Райхельсон Карина Леонидовна. — Санкт-Петербург, 2014. — 291 с.

18. Фрейдлин, И. С. Иммунная система и ее дефекты: руководство для врачей / И. С. Фрейдлин. — Санкт-Петербург : НТФФ «Полисан», 1998. — 113 с.

19. Хатьков, И. Е. Первичный склерозирующий холангит. Взгляд терапевта и хирурга / И. Е. Хатьков, Е. В. Винницкая, М. Г. Ефанов и др. ; под ред. И. Е. Хатькова, Е. В. Винницкой. — Москва : Литтерра, 2019. — 184 с.

20. Чуров, А. В. Роль трансформирующего фактора роста β в формировании иммуносупрессии в онкогенезе / А. В. Чуров, Е. К. Олейник, В. М. Олейник // Цитокины и воспаление. — 2009. — Т. 8, № 3. — С. 11–15.

21. Aadland, E. Primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study / E. Aadland,

E. Schrumpf, O. Fausa [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. — 1987. — Vol. 22. — P. 655–664.

22. Abdalian, R. Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: evaluating the role of routine magnetic resonance imaging / R. Abdalian, P. Dhar, K. Jhaveri [et al.] // *Hepatology*. — 2008. — Vol. 47 (3). — P. 949–957.

23. Abdo, A. A. Evolution of autoimmune hepatitis to primary sclerosing cholangitis: A sequential syndrome / A.A. Abdo, V. G. Bain, K. Kichian, S. S. Lee // *Hepatology*. — 2002. — Vol. 36(6). — P. 1393–1399.

24. Angulo, P. Serum autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis / P. Angulo, J. B. Peter, M. E. Gershwin [et al.] // *Journal of Hepatology*. — 2000. — Vol. 32 (2). — P. 182–187.

25. Angulo, P. Small-duct primary sclerosing cholangitis: A long-term follow-up study / P. Angulo, Y. Maor-Kendler, K. D. Lindor // *Hepatology*. — 2002. — Vol. 35 (6). — P. 1494–500.

26. Andersen, I. M. Effects of coffee consumption, smoking, and hormones on risk for primary sclerosing cholangitis / I. M. Andersen, G. Tengedal, B. A. Lie [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. — 2014. — Vol. 12 (6). — P. 1019–1028.

27. Annese, V. European evidence-based consensus: inflammatory bowel disease and malignancies / V. Annese, L. Beaugerie, L. Egan [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. 2015. — Vol. 9(11). — P. 945–965.

28. Aranake-Chrisinger, J. Primary sclerosing cholangitis associated colitis: Characterization of clinical, histologic features, and their associations with liver transplantation / J. Aranake-Chrisinger, T. Dassopoulos, Y. Yan, I. Nalbantoglu // *World Journal of Gastroenterology*. — 2020. — Vol. 26 (28). — P. 4126–4139.

29. Aron, J. H. The immunobiology of primary sclerosing cholangitis / J. H. Aron, C. L. Bowlus // *Seminars in Immunopathology*. — 2009. — Vol. 31. — P. 383–397.

30. Atkinson, A. J. Sclerosing cholangitis association with regional enteritis / A. J. Atkinson, W.W. Carroll // *JAMA*. — 1964. — Vol. 188. — P. 183–184.

31. Babyatsky, M. W. Expression of transforming growth factors alpha and beta in colonic mucosa in inflammatory bowel disease / M. W. Babyatsky, G. Rossiter, D. K. Podolsky // *Gastroenterology*. — 1996.—Vol. 110. — P. 975–84.

32. Bae, S. H. Omega-3 polyunsaturated fatty acid for cholestasis due to bile duct paucity / S. H. Bae, H. S. Park, H. S. Han, I. J. Yun // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. — 2014. — Vol. 17 (2). — P. 121–124.

33. Baer, H. U. Transforming growth factor beta and their receptors in human liver cirrhosis / H. U. Baer, H. Friess, M. Abou-Shady [et al.] // *European journal of gastroenterology and*

hepatology. — 1998. — Vol. 10, № 12. — P. 1031–1039.

34. Baldassano, R. N. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients / R. N. Baldassano, D.A. Piccoli // *Gastroenterology clinics of North America*. — 1999. — Vol. 28(2). — P. 445–458.

35. Bambha, K. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community / K. Bambha, W. R. Kim, J. Talwalkar [et al.] // *Gastroenterology*. — 2003. — Vol. 125 (5). — P. 1364–1369.

36. Bamer-Rasmussen, N. Incidence and prevalence of primary sclerosing cholangitis in a population-based cohort in Finland / N. Bamer-Rasmussen, M. Fankkila // *Journal of Hepatology*. — 2017. — Vol. 10, № 12. — P. 552.

37. Barbatis, C. Histological features of sclerosing cholangitis in patients with chronic ulcerative colitis / C. Barbatis, P. Grases, H.A. Shepherd [et al.] // *Journal of clinical pathology*. — 1985. — Vol. 38, № 7. — P. 778–783.

38. Barber, K. Life expectancy of adult liver all ograft recipients in the UK / K. Barber, J. Blackwell, D. Collett [et al.] // *Gut*. — 2007. — Vol. 56(2). — P. 279–282.

39. Barrie, A. Recurrent blood eosinophilia in ulcerative colitis is associated with severe disease and primary sclerosing cholangitis / A. Barrie, M. E. Mourabet, K. Weyant [et al.] // *Digestive diseases and sciences*. — 2013. — Vol. 58 (1). — P. 222–228.

40. Bataller, R. Liver fibrosis / R. Bataller, D.A. Brenner // *Journal of clinical investigation*. — 2005. — Vol. 115, № 2. — P. 209–218.

41. Beaugerie, L. Predictors of Crohn's disease / L. Beaugerie, P. Seksik, I. Nion-Larmurier [et al.] // *Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 130 (3). — P. 650.

42. Bedossa, P. The METAVIR cooperative study group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C / P. Bedossa, T. Poinard // *Hepatology*. — 1996. — Vol. 24, № 2. — P. 289–293.

43. Benson, G. D. Serial analysis of antimitochondrial antibody in patients with primary biliary cirrhosis / G. D. Benson, K. Kikuchi, H. Miyakawa [et al.] // *Clinical and developmental immunology*. — 2004. — Vol. 11, № 2. — P. 129–133.

44. Bergquist, A. Increased risk of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis in first-degree relatives of patients with primary sclerosing cholangitis / A. Bergquist, S. M. Montgomery, S. Bahmanyar [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. — 2008. — Vol. 6, № 3. — P. 939–943.

45. Bergquist, A. Epidemiology of cholangiocarcinoma / A. Bergquist, E. von Seth // *Best practice and research clinical gastroenterology*. — 2015. — Vol. 29(2). — P. 221–232.

46. Bezzio, C. Chemoprevention of colorectal cancer in ulcerative colitis: digging deep in

current evidence / C. Bezzio, S. Festa, S. Saibeni, C. Papi // Expert review of gastroenterology and hepatology. — 2017. — Vol. 11 (4). — P. 339–347.

47. Bjornsson, E. Patients with small duct primary sclerosing cholangitis have a favourable long term prognosis / E. Bjornsson, K. M. Boberg, S. Cullen [et al.] // Gut. — 2002. — Vol. 51 (5). — P. 731–735.

48. Bjornsson, E. Dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis / E. Bjornsson, J. Lindqvist-Ottosson, M. Asztely, R. Olsson // The American journal of gastroenterology. — 2004. — Vol. 99. — P. 502–508.

49. Bjornsson, E. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis / E. Bjornsson, R. Olsson, A. Bergquist [et al.] // Gastroenterology. — 2008. — Vol. 134 (4). — P. 975–80.

50. Bjornsson, E. Small-duct primary sclerosing cholangitis / E. Bjornsson // Current gastroenterology reports. — 2009. — Vol. 11 (1). — P. 37–41.

51. Blobel, G. C. Role of transforming growth factor beta in human disease / G. C. Blobel, W. P. Schieman, H. F. Lodish // The New England journal of medicine. — 2000. — Vol. 342, № 18. — P. 1350–1358.

52. Boberg, K. M. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population / K. M. Boberg, E. Aadland, J. Jahnsen [et al.] // Scandinavian journal of gastroenterology. — 1998. — Vol. 33 (1). — P. 99–103.

53. Boberg, K. M. Overlap syndromes: The international autoimmune hepatitis group (IAIHG) position statement on a controversial issue / K. M. Boberg, R.W. Chapman, G. M. Hirschfield [et al.] on behalf of the International Autoimmune Hepatitis Group // Journal of Hepatology. — 2011. — Vol. 54, № 2. — P. 374–385.

54. Boonstra, K. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review / K. Boonstra, B. Ulrich, Y. Cyriel // Journal of Hepatology. — 2012. — Vol. 56 (5). — P. 1181–1188.

55. Boonstra, K. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis / K. Boonstra, R. K. Weersma, K. J. van Erpecum [et al.] // Hepatology. — 2013. — Vol. 58. — P. 2045–2055.

56. Bossuyt, X. Serologic markers in inflammatory bowel disease / X. Bossuyt // Clinical Chemistry. — 2006. — Vol. 52. — P. 171–181.

57. Bowlus, C. L. AGA clinical practice update on surveillance for hepatobiliary cancers in patients with primary sclerosing cholangitis: expert review / C. L. Bowlus, J. K. Lim, K. D. Lindor [et al.] // Clinical practice update. — 2019. — Vol. 17(12). — P. 2416–2422.

58. Brackmann, S. Relationship between clinical parameters and the colitis-colorectal cancer

in terval in a cohort of patients with colorectal cancer in inflammatory bowel disease. / S. Brackmann, S. N. Andersen, G. Aamodt [et al.] // *Scandinavian journal of gastroenterology*. — 2009. — Vol. 44(1). — P. 46–55.

59. Braden, B. Risk for colorectaneoplasia in patients with colonic Crohn's disease and concomitant primary sclerosing cholangitis / B. Braden, J. Halliday, S. Aryasingha [et al.] // *Clinical gastroenterology and hepatology*. — 2012. — Vol. 10. — P. 303–308.

60. Broome, U. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis / U. Broome, R. Olsson, L. Loof [et al.] // *Gut*. — 1996. — Vol. 38. — P. 610–615.

61. Broome, U. Natural history and outcome in 32 Swedish patients with small duct primary sclerosing cholangitis (PSC) / U. Broome, H. Glaumann, E. Lindstom [et al.] // *Journal of Hepatology*. — 2002. — Vol. 36 (5). — P. 586–589.

62. Buuren, H. R. van. High prevalence of autoimmune hepatitis among patients with primary sclerosing cholangitis / H. R. van Buuren, H. J. E. van Hoogstraten, T. Terkivatan [et al.] // *Journal of Hepatology*. — 2000. — Vol. 33 (4). — P. 543–548.

63. Calkins, B. M. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease / B. M. Calkins // *Digestive diseases and sciences*. — 1989. — Vol. 34. — P. 1841–1854.

64. Caon, A. E. Epidemiological profile and long-term outcomes from a large PSC-IBD cohort / A. E. Caon, C. Martins, M. Cruz [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. — 2019. — Vol. 14. — P. S258.

65. Card, T. R. Incidence and mortality of primary sclerosing cholangitis in the UK: a population-based cohort study / T. R. Card, M. Solaymani-Dodaran, J. West // *Journal of Hepatology*. — 2008. — Vol. 48. — P. 939–944.

66. Casanova, J. L. Revisiting Crohn's disease as a primary immunodeficiency of macrophages / J. L. Casanova, A. L. Revisiting // *Journal of experimental medicine*. — 2009. — Vol. 206. — P. 1839–1843.

67. Chapman, M. H. Cholangiocarcinoma and dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis: a 25-year single-centre experience / M. H. Chapman, G. J. M. Webster, S. Bannoo [et al.] // *European journal of gastroenterology and hepatology*. — 2012. — Vol. 24(9). — P. 1051–1058.

68. Chapman, M. H. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis / M. H. Chapman, D. Thorburn, G. M. Hirschfield [et al.] // *Gut*. — 2019. — Vol. 68(8). — P. 1356–1378.

69. Chapman, R. W. Primary sclerosing cholangitis: a review of its clinical features, cholangiography, and hepatic histology / R. W. Chapman, B.A. Arborgh, J. M. Rhodes [et al.] // *Gut*.

— 1980. —Vol. 21. — P. 870–877.

70. Chapman, R. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis / R. Chapman, J. Fevery, A. Kalloo [et al.] // *Hepatology*. — 2010. —Vol. 51, № 2. — P. 660–678.

71. Chen, Y. Intrahepatic macrophage populations in the pathophysiology of primary sclerosing cholangitis / Y. Chen, K. Arndtz, G. Webb [et al.] // *JHEP Reports*. — 2019. —Vol. 1(5). — P. 369–376.

72. Cholongitas, E. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation / E. Cholongitas, V. Shusang, G. V. Papatheodoridis [et al.] // *Liver Transplantation*. — 2008. —Vol. 14(2). — P. 138–143.

73. Cleveland, N. K. Patients with ulcerative colitis (UC) and concomitant primary sclerosing cholangitis (PSC) have more subclinical endoscopic and histologic disease activity in the right colon compared to UC patients without PSC / N. K. Cleveland, D. Rubin, K. Meckel [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. — 2017. —Vol. 11(1). — P. S175–S176.

74. Cong, M. Cell signals influencing hepatic fibrosis [Электронный ресурс] / M. Cong, K. Iwaisako, C. J. Giang, T. Kisseleva // *International journal of hepatology*. — 2012. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3437636>.

75. Cosnes, J. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases / J. Cosnes, C. Gower-Rousseau, P. Seksik [et al.] // *Gastroenterology*. — 2011. — Vol. 140. — P. 1785–1794.

76. Damman, J. L. Review article: the evidence that vancomycin is a therapeutic option for primary sclerosing cholangitis / J. L. Damman, E.A. Rodriguez, A. H. Ali [et al.] // *Alimentary pharmacology and therapeutics*. — 2018. —Vol. 47(7). — P. 886–895.

77. Daperno, M. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD / M. Daperno, G.D'Haens, G. Van Assche [et al.] // *Gastrointestinal endoscopy*. — 2004. —Vol. 60 (4). — P. 505–512.

78. Delbet, P. Retrecissement du choledoque: cholecystoduodenostomie / P. Delbet // *Bull. Mem. Soc. Nat. Chir.* — 1924. — № 50. — P. 1144–1146.

79. Del Zotto, B. TGF-beta1 production in inflammatory bowel disease: differing production patterns in Crohn's disease and ulcerative colitis / B. Del Zotto B, G. Mumolo, A. M. Pronio [et al.] // *Clinical and experimental immunology*. — 2003. —Vol. 134. — P. 120–126.

80. Deneau, M. R. The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: Amulticenter, international collaboration / M. R. Deneau, W. El-matary, P. L. Valentino [et al.] // *Hepatology*. — 2017. —Vol. 66(2). — P. 518–527.

81. Deniziaut, G. Ballot E, Johanet C (2013) Antineutrophil cytoplasmic auto-antibodies (ANCA) in autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis / G. Deniziaut, E. Ballot, C. Johanet // *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. — 2013. —Vol. 37. — P.

105–107.

82. Desbois, A. C. Systemic sclerosis: an update in 2016 /A. C. Desbois, P. Cacoub //Autoimmunity Reviews. — 2016.—Vol. 15. — P. 417–426.

83. D’Haens, G. R. Early lesions of recurrent Crohn’s disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum / G. R. D’Haens, K. Geboes, M. Peeters M. [et al.] // Gastroenterology. — 1998. —Vol. 114(2). — P. 262–267.

84. Dignass, A. U. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases /A. U. Dignass, C. Gasche, D. Bettenworth [et al.] // Journal of Crohn’s and Colitis. — 2015. —Vol. 9(3). — P. 211–222.

85. Di Sabatino, A. Blockade of transforming growth factor beta upregulates T-box transcription factor T-bet, and increases T helper cell type 1 cytokine and matrix metalloproteinase-3 production in the human gut mucosa /A. Di Sabatino, K. M. Pickard, D. Rampton [et al.] // Gut. — 2008. —Vol. 57. — P. 605–12.

86. Dooley, S. Transforming growth factor β signal transduction in hepatic stellate cells via SMAD2/3 phosphorylation, a pathway that is abrogated during in vitro progression to myofibroblasts. TGF β signal transduction during transdifferentiation of hepatic stellate cells / S. Dooley, B. Delvoux, M. Streckert [et al.] // FEBS Letters. — 2001. — Vol. 502. — P. 4–10.

87. Dooley, S. TGF- β in progression of liver disease / S. Dooley, P. ten Dijke // Cell and tissue research. — 2012. —Vol. 347, № 1. — P. 245–256.

88. Duerr, R. H. Neutrophil cytoplasmic antibodies: a link between primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis / R. H. Duerr, S. R. Targan, C. J. Landers [et al.] // Gastroenterology. — 1991. —Vol.100. — P. 1385–1391.

89. Dyson, J. K. Primary sclerosing cholangitis / J. K. Dyson, U. Beuers, D. E. J. Jones [et al.] // The Lancet. — 2018. —Vol. 391. — P. 2547–2559.

90. EASL clinical practice guidelines. Management of cholestatic liver diseases / EASL // Journal of Hepatology. — 2009. —Vol. 51, № 2. — P. 237–267.

91. EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis / EASL // Journal of Hepatology. — 2015. —Vol. 63(4). — P. 971–1004.

92. Eaton, J. E. A comprehensive assessment of environmental exposures among 1000 North American patients with primary sclerosing cholangitis, with and without inflammatory bowel disease / J. E. Eaton, B. D. Juran, E. J. Atkinson [et al.] //Alimentary pharmacology and therapeutics. — 2015. —Vol. 41(10). — P. 980–990.

93. Escorsell, A. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis in Spain. Spanish Association for the Study of the Liver /A. Escorsell, A. Parés, J. Rodés [et al.] // Journal of Hepatology. — 1994. —Vol. 21. — P. 787–791.

94. ESGE. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. [Электронный ресурс] // European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Association for the Study of the Liver. — 2017. — URL: <https://www.easl.eu/medias/cpg/Role%20of%20endoscopy%20in%20primary%20sclerosing%20cholangitis/English-report.pdf>
95. Farh, K. K. Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants / K. K. Farh, A. Marson, J. Zhu [et al.] // *Nature*. — 2015. — Vol. 518. — P. 337–343.
96. Farrant, J. M. Natural history and prognostic variables in primary sclerosing cholangitis / J. M. Farrant, K. M. Hayllar, M. L. Wilkinson [et al.] // *Gastroenterology*. — 1991. — Vol. 100. — P. 1710–1717.
97. Fausa, O. Relationship of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis/ O. Fausa, E. Schrumpf, K. Elgjo // *Seminars in liver disease*. — 1991. — Vol.11(1). —P. 31–39.
98. Fevery, J. Incidence, diagnosis, and therapy of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis / J. Fevery, C. Verslype, G. Lai [et al.] // *Digestive diseases and sciences*. — 2007. — Vol. 52(11). — P. 3123–3135.
99. Fevery, J. Patients with large-duct primary sclerosing cholangitis and Crohn's disease have a better outcome than those with ulcerative colitis, or without IBD / J. Fevery, W. Van Steenberghe, J. Van Pelt [et al.] // *Alimentary pharmacology and therapeutics*. — 2016. — Vol. 43(5). — P. 612–620.
100. Fickert, P. Regurgitation of bile acids from leaky bile ducts causes sclerosing cholangitis in Mdr2 (Abcb4) knockout mice / P. Fickert, A. Fuchsbichler, M. Wagner [et al.] // *Gastroenterology*. — 2004. — Vol. 127(1). — P. 261–274.
101. Filippone, R. T. Eosinophils in inflammatory bowel disease / R. T. Filippone, L. Sahakian, V. Apostolopoulos, K. Nurgali // *Inflammatory bowel diseases*. — 2019. — Vol. 25(7). — P. 1140–1151.
102. Floreani, A. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis / primary sclerosing cholangitis overlap syndrome / A. Floreani, E. R. Rizzotto, F. Ferrara [et al.] // *The American journal of gastroenterology*. — 2005. — Vol. 100(7). — P. 1516–1522.
103. Fosby, B. Recurrence and rejection in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis / B. Fosby, T. H. Karlsen, E. Melum // *World journal of gastroenterology*. — 2012. — Vol. 18. — P. 1–15.
104. Fumery, M. Natural history of adult ulcerative colitis in population-based Cohorts: A systematic review / M. Fumery, S. Singh, P. S. Dulai [et al.] // *Clinical gastroenterology and hepatology*. — 2018. — Vol. 16 (3). — P. 343–356.e3.

105. Fung, B. M. Cancer risk in primary sclerosing cholangitis: Epidemiology, prevention, and surveillance strategies / B. M. Fung, K. D. Lindor, J. H. Tabibian // *World journal of gastroenterology*. — 2019. — Vol. 25(6). — P. 659–671.

106. GBD2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators // *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. — 2020. — Vol. 5(1). — P. 17–30.

107. Geboes, K. A. reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis / K. Geboes, R. Riddell, A. Ost [et al.] // *Gut*. — 2000. — Vol. 47(3). — P. 404–409.

108. Gizard, E. Systematic review: The epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease / E. Gizard, A. C. Ford, J-P Bronowicki, L. Peyrin-Biroulet // *Alimentary pharmacology and therapeutics*. — 2014. — Vol. 40 (1). — P. 3–15.

109. Grant, A. J. Homing of mucosal lymphocytes to the liver in the pathogenesis of hepatic complications of inflammatory bowel disease / A. J. Grant, P. F. Lalor, M. Salmi [et al.] // *Lancet*. — 2002. — Vol. 359 (9301). — P. 150–157.

110. Gray, B. Crohn's disease of the anal region / B. Gray, H. Lockhart-Mummery, B. Morson // *Gut*. — 1965. — Vol. 6. — P. 515–524.

111. Gregorio, G. V. Autoimmune hepatitis / sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study / G.V. Gregorio, B. Portmann, J. Karani [et al.] // *Hepatology*. — 2001. — Vol. 33(3). — P. 544–553.

112. Grenstein, A. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients / A. Grenstein, H. Janowitz, D. Sachar // *Medicine (Baltimore)*. — 1976. — Vol. 55. — P. 401–412.

113. Gomollon, F. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management / F. Gomollon, A. Dignass, V. Annese [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. — 2017. — Vol. 11(1). — P. 3–25.

114. Guerra, I. Clinical characteristics, associated malignancies and management of primary sclerosing cholangitis in inflammatory bowel disease patients: a multicentre retrospective cohort study / I. Guerra, L. Bujanda, J. Castro [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. — 2019. — Vol. 13(12). — P. 1492–1500.

115. Guicciardi, M. E. Macrophages contribute to the pathogenesis of sclerosing cholangitis in mice / M. E. Guicciardi, C. E. Trussoni, A. Krishnan [et al.] // *Journal of Hepatology*. — 2018. — Vol. 69(3). — P. 676–686.

116. Gulamhusein, A. F. Duration of inflammatory bowel disease is associated with increased risk of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis and IBD

/A. F. Gulamhusein, J. E. Eaton, J. H. Tabibian [et al.] // *The American journal of gastroenterology*. —2016. —Vol. 111. — P. 705–711.

117. Guo, S. Lipopolysaccharide causes an increase in intestinal tight junction permeability in vitro and in vivo by inducing enterocyte membrane expression and localization of TLR-4 and CD14 / S. Guo, R. Al-Sadi, H. M. Said, T. Y. Ma // *The American journal of pathology*. —2013.—Vol. 182(2). — P. 375–387.

118. Gurbuz, A. K. Colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis /A. K. Gurbuz, F. M. Giardiello, T. M. Bayless // *Diseases of the colon and rectum*. — 1995.—Vol. 38. — P. 37–41.

119. Halliday, J. S. A unique clinical phenotype of primary sclerosing cholangitis associated with Crohn's disease / J. S. Halliday, J. Djordjevic, M. Lust [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. — 2012. —Vol. 6. — P. 174–181.

120. Harbord, M. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease / M. Harbord, V. Annese, S. R. Vavricka [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. — 2016. —Vol. 10 (3). — P. 239–254.

121. Harvey, R. F. A simple index of Crohn's-disease activity / R. F. Harvey, J. M. Bradshaw // *Lancet*. — 1980. —Vol. 315(8167). — P. 514.

122. Hata, K. Meta-analysis of the association of extraintestinal manifestations with the development of pouchitis in patients with ulcerative colitis / K. Hata, S. Okada, T. Shinagawa [et al.] // *BJS Open*. — 2019. —Vol. 3(4). — P. 436–444.

123. Hillan, K. J. Expression of the mucosal vascular addressin, MAdCAM-1, in inflammatory liver disease / K. J. Hillan, K. E. Hagler, R. N. MacSween[etal.] // *Liver*. — 1999. —Vol. 19(6). — P. 509–518.

124. Hirschfield, G. M. Primary sclerosing cholangitis / G. M. Hirschfield, T. H. Karlsen, K. D. Lindor [et al.] // *Lancet*. — 2013. —Vol. 382. — P. 1587–1599.

125. Holubitsky, I. B. Primary sclerosing cholangitis of the extrahepatic bile ducts / I. B. Holubitsky, A. D. McKenzie // *Canadian journal of surgery*. — 1964. — № 7. — P. 277–283.

126. Hov, J. R. Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis / J. R. Hov, K. M. Boberg, T. H. Karlsen // *World journal of gastroenterology*. — 2008. —Vol. 14(24). — P. 3781–3791.

127. Hov, J. R. Antineutrophil antibodies define clinical and genetic subgroups in primary sclerosing cholangitis / J. R. Hov, K. M. Boberg, E. Taraldsrud [et al.] // *Liver international*. — 2017. — Vol. 37(3). — P. 458–465.

128. Ikenaga, N. A new Mdr2(-/-) mouse model of sclerosing cholangitis with rapid fibrosis progression, early-onset portal hypertension, and liver cancer / N. Ikenaga, S. B Liu, D. Y. Sverdlov [et al.] // *The American journal of pathology*. — 2015. — Vol. 185(2). — P. 325–334.

129. Imam, M. H. Colonic neoplasia in young patients with inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis / M. H. Imam, E. W. Thackeray, K. D. Lindor // *Colorectal Disease*. — 2013. — Vol. 15. — P. 198–203.
130. International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11) for Mortality and Morbidity Statistics (Version : 09 / 2020). [Электронный ресурс] // World Health Organization. — URL: <https://icd.who.int/browse11/1-m/en>.
131. Iny, O. Crohn's disease behavior and location is altered when associated with primary sclerosing cholangitis / O. Iny, H. Yanai, S. Matalon // *Israel medical association journal*. — 2018. — Vol. 20(1). — P. 25–29.
132. Janse, M. IBD is associated with an increase in carcinoma in PSC irrespective of the presence of dominant bile duct stenosis / M. Janse, L. E. Lamberts, R. C. Verdonk, R. K. Weersma // *Journal of hepatology*. — 2012. — Vol. 57(2). — P. 473–474.
133. Ji, S.-G. Genome-wide association study of primary sclerosing cholangitis identifies new risk loci and quantifies the genetic relationship with inflammatory bowel disease / S.-G. Ji, B. D. Juran, S. Mucha [et al] // *Nature genetics*. — 2017. — Vol. 49(2). — P. 269–273.
134. Jiang, L. EpCAM-dependent extracellular vesicles from intestinal epithelial cells maintain intestinal tract immune balance / L. Jiang, Y. Shen, D. Guo [et al.] // *Nature communications*. — 2016. — Vol. 7. — P. 13045.
135. Joo, M. Pathologic features of ulcerative colitis in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study / M. Joo, P. Abreu-e-Lima, F. Farraye [et al.] // *The American journal of surgical pathology*. — 2009. — Vol. 33(6). — P. 854–862.
136. Jørgensen, K. K. Inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis: clinical characterization in liver transplanted and nontransplanted patients / K. K. Jørgensen, K. Grzyb, K. E.A. Lundin [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. — 2012. — Vol. 18(3). — P. 536–545.
137. Kaplan, G. G. The burden of large and small duct primary sclerosing cholangitis in adults and children: a population-based analysis / G. G. Kaplan, K. B. Laupland, D. Butzner [et al.] // *The American journal of gastroenterology*. — 2007. — Vol. 102. — P. 1042–1049.
138. Karlsen, T. H. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis / T. H. Karlsen, A. Franke, E. Melum [et al.] // *Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 138(3). — P. 1102–1111.
139. Karlsen, T. H. Primary sclerosing cholangitis — a comprehensive review / T. H. Karlsen, T. Folseraas, D. Thorburn, M. Vesterhus // *Journal of Hepatology*. — 2017. — Vol. 67(6). — P. 1298–1323.
140. Kashiwagi, I. Smad2 and Smad3 inversely regulate TGF- β autoinduction in *Clostridium*

butyricum-activated dendritic cells. / I. Kashiwagi, R. Morita, T. Schichita [et al.] // *Immunity*. — 2015. — Vol. 43. — P. 65–79.

141. Kevans, D. Characterization of Intestinal Microbiota in Ulcerative Colitis Patients with and without Primary Sclerosing Cholangitis / D. Kevans, A. D. Tyler, K. Holm [et al.] // *Journal of Crohn's and colitis*. — 2016. — Vol. 10 (3). — P. 330–337.

142. Kingham, J. G. Incidence, clinical patterns, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in South Wales, United Kingdom / J. G. Kingham, N. Kochar, M. B. Gravenor // *Gastroenterology*. — 2004. — Vol. 126. — P. 1929–1930.

143. Kornbluth, A. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. 6th ed. / A. Kornbluth, D. B. Sachar, P. Salomon [et al.] // Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1998. — Vol. 2. — P. 1708–1734.

144. Kotlarz, D. TGF- β 1 deficiency causes severe inflammatory bowel disease and encephalopathy / D. Kotlarz, M. Benjamin, B. Tuva [et al.] // *Nature Genetics*. — 2018. — Vol. 50(3). — P. 344–348.

145. Kühl, A. A. Diversity of Intestinal Macrophages in Inflammatory Bowel Diseases / A. A. Kühl, U. Erben, L. I. Kredel, B. Siegmund // *Frontiers in Immunology*. — 2015. — Vol. 6. — P. 613.

146. Kulkarni, A. B. Transforming growth factor beta 1 null mutation in mice causes excessive inflammatory response and early death / A. B. Kulkarni, C. G. Huh, D. Becker [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)*. — 1993. — Vol. 90. — P. 770–774.

147. Kummen, M. The gut microbial profile in patients with primary sclerosing cholangitis is distinct from patients with ulcerative colitis without biliary disease and healthy controls / M. Kummen, K. Holm, J. A. Anmarkrud [et al.] // *Gut*. — 2017. — Vol. 66. — P. 611–619.

148. Kuo, A. Characteristics and Outcomes Reported by Patients With Primary Sclerosing Cholangitis Through an Online Registry / A. Kuo, R. Gomel, R. Safer [et al.] // *Clinical gastroenterology and hepatology*. — 2019. — Vol. 17(7). — P. 1372–1378.

149. Lafourcade, R. Deux observations d'obliteration cicatricielle du choledoque. Anastomose laterale entre le choledoque et le duodenum dans le premier cas. Reconstruction par prothese avec tube de caoutchouc dans le second / R. Lafourcade // *Bull. Mem. Soc. Nat. Chir.* — 1925. — № 51. — P. 828–831.

150. Lee, Y. M. Primary sclerosing cholangitis / Y. M. Lee, M. M. Kaplan // *The New England Journal of Medicine*. — 1995. — Vol. 332(14). — P. 924.

151. Lee, W. I. The significance of ANCA positivity in patients with inflammatory bowel disease / W. I. Lee, K. Subramaniam, C. A. Hawkins, K. L. Randal // *Pathology*. — 2019. — Vol. 51(6). — P. 634–639.

152. Lenzen, H. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in bile are associated with disease activity in primary sclerosing cholangitis / H. Lenzen, T. J. Weismüller, A. A. Negm [et al.] // *Scandinavian journal of gastroenterology*. — 2013. — Vol. 48. — P. 1205–1212.
153. Letterio, J. J. Regulation of immune responses by TGF-beta / J. J. Letterio, A. B. Roberts // *Annual Review of Immunology*. — 1998. — Vol. 16. — P. 137–161.
154. Li, C. Increased activation of latent TGF- β 1 by α V β 3 in human Crohn's disease and fibrosis in TNBS colitis can be prevented by cilengitide / C. Li, R. S. Flynn, J. R. Grider [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. — 2013. — Vol. 19. — P. 2829–2839.
155. Liaskou, E. Regulation of MAdCAM-1 Expression in Human and Mice By VAP-1 Amine oxidase activity / E. Liaskou, M. Karikoski, G. M. Reynolds [et al.] // *Hepatology*. — 2011. — Vol. 53(2). — P. 661–672.
156. Lindkvist, B. Incidence and prevalence of primary sclerosing cholangitis in a defined adult population in Sweden / B. Lindkvist, M. Benito de Valle, B. Gullberg [et al.] // *Hepatology*. — 2010. — Vol. 52. — P. 571–577.
157. Lindor, K. D. ACG Clinical Guideline: primary sclerosing cholangitis / K. D. Lindor, K.V. Kowdley, M. E. Harrison // *Gastroenterology*. — 2015. — Vol. 110 (5). — P. 646–659.
158. Lindor, K. Primary sclerosing cholangitis [Электронный ресурс] // K. Lindor / National Organization for Rare Disorders (NORD). — 2019. — URL: <https://rarediseases.org/rare-diseases/primary-sclerosing-cholangitis>.
159. Lindström, L. Increased risk of colorectal cancer and dysplasia in patients with Crohn's colitis and primary sclerosing cholangitis / L. Lindström, A. Lapidus, A. Ost, A. Bergquist // *Diseases of the colon and rectum*. — 2011. — Vol. 54. — P. 1392–1397.
160. Little, R. Gut microbiome in primary sclerosing cholangitis: A review / R. Little, E. Wine, B. M. Kamath[etal.] // *World journal of gastroenterology*. — 2020. — Vol. 26(21). — P.2768–2780.
161. Liu, S. CD68 Expression Is Markedly Different in Crohn's Disease and the Colitis Associated with Chronic Granulomatous Disease / S. Liu, P.A. Russo, R. N. Baldassano [et al.] // *Inflammatory bowel diseases*. — Vol. 15(8). — P. 1213–1217.
162. Loftus, E. V. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis / E.V. Loftus, G. C. Harewood, C. G. Loftus [et al.] // *Gut*. — 2005. — Vol. 54. — P. 91–96.
163. Ludwig, J. Morphologic features of chronic hepatitis associated with primary sclerosing cholangitis and chronic ulcerative colitis / J. Ludwig, S. S. Barham, N. F. LaRusso [et al.] // *Hepatology*. — 1981. — Vol. 1. — P. 632–640.
164. Ludwig, J. Surgical pathology of the syndrome of primary sclerosing cholangitis / J. Ludwig // *The American Journal of surgical pathology*. — 1989. — Vol. 13. — P. 43–49.

165. Ludwig, J. Small-duct primary sclerosing cholangitis / J. Ludwig // *Seminars in liver disease*. — 1991. Vol. 11(1). — P. 11–17.
166. Lunder, A. K. Prevalence of sclerosing cholangitis detected by magnetic resonance cholangiography in patients with long-term inflammatory bowel disease / A. K. Lunder A. K., J. R. Hov, A. Borthne [et al.] // *Gastroenterology*. — 2016. —Vol. 151(4). — P. 660–669.
167. Lundqvist, K. Differences in colonic disease activity in patients with ulcerative colitis with and without primary sclerosing cholangitis: a case control study / K. Lundqvist, U. Broomé // *Diseases of the colon and rectum*. — 1997. —Vol. 40(4). — P. 451–456.
168. Luo, C. The role of proinflammatory pathways in the pathogenesis of colitis-associated colorectal cancer / C. Luo, H. Zhang // *Mediators of inflammation*. — 2017. —Vol. 2017. — P. 5126048.
169. Maaser, C. ECCO-ESGAR guideline for diagnostic assessment in IBD. Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications / C. Maaser, A. Sturm, S. R. Vavricka [et al.] // *Journal of Crohn's and colitis*. — 2019. —Vol. 13(2). — P. 144–164K.
170. Magro, F. European society of pathology; European Crohn's and Colitis Organisation. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease / F. Magro, C. Langner, A. Driessen [et al.] // *Journal of Crohn's and colitis*. — 2013. —Vol. 7(10). — P. 827–851.
171. Magro, F. Third European Evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders / F. Magro, P. Gionchetti, R. Eliakim [et al.] // *Journal of Crohn's and colitis*. — 2017. —Vol. 11(6). — P. 649–670.
172. Mangasser-Stephan, K. Expression of isoforms and splice variants of the latent transforming growth factor β binding protein (LTBP) in cultured human liver myofibroblasts / K. Mangasser- Stephan, C. Gartung, B. Lahme, A. M. Gressner // *Liver*. — 2001. —Vol. 21. — P. 105–113.
173. Marchal-Bressenot, A. Development and validation of the Nancy histological index for UC / A. Marchal-Bressenot, J. Salleron, C. Boulagnon-Rombi [et al.] // *Gut*. — 2017. — Vol. 66. — P. 43–49.
174. Marchesa, P. The risk of cancer and dysplasia among ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis / P. Marchesa, B. A. Lashner, I. C. Lavery [et al.] // *The American journal of gastroenterology*. — 1997. —Vol. 92. — P. 1285–1288.
175. Massague, J. Smad transcription factors / J. Massague, J. Seoane, D. Wotton // *Genes and development*. — 2005. —Vol. 19(23). — P. 2783–2810.
176. Massague, J. The transforming growth factor-beta family / J. Massague // *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. — 1990. —Vol. 6. — P. 597–641.

177. Matsushita, H. TLR4, TLR9, and NLRP3 in biliary epithelial cells of primary sclerosing cholangitis: relationship with clinical characteristics / H. Matsushita, Y. Miyake, A. Takaki [et al.] // *Journal of gastroenterology and hepatology*. — 2015. — Vol. 30. — P. 600–608.

178. McNair, A. N. Autoimmune hepatitis overlapping with primary sclerosing cholangitis in five cases / A. N. McNair, M. Moloney, B. C. Portmann [et al.] // *The American journal of gastroenterology*. — 1998. — Vol. 93(5). — P. 777–784.

179. Mendes, F. D. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis / F. D. Mendes, R. Jorgensen, J. Keach [et al.] // *The American journal of gastroenterology*. — 2006. — Vol. 101. — P. 2070–2075.

180. Miao, X. P. Crohn's disease and primary sclerosing cholangitis: a case report and review of the literature / X. P. Miao, X. N. Sun, H. Wei, Q. Ouyang // *Internal medicine*. — 2012. — Vol. 51(16). — P. 2077–2081.

181. Mitchell, S.A. Cigarette smoking, appendectomy, and tonsillectomy as risk factors for the development of primary sclerosing cholangitis: a case control study / S.A. Mitchell, M. Thyssen, T. R. Orchard [et al.] // *Gut*. — 2002. — Vol. 51(4). — P. 567–573.

182. Moayyeri, A. Clinical course of ulcerative colitis in patients with and with out primary sclerosing cholangitis / A. Moayyeri, N. E. Daryani, H. Bahrami [et al.] // *Journal of gastroenterology and hepatology*. — 2005. — Vol. 20(3). — P. 366–370.

183. Molodecky, N. A. Incidence of primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta- analysis / N.A. Molodecky, H. Kareemi, R. Parab [et al.] // *Hepatology*. — 2011. — Vol. 53(5). — P. 1590–1599.

184. Monteleone, G. Induction and regulation of Smad7 in the gastric mucosa of patients with *Helicobacter pylori* infection / G. Monteleone, G. D. Vecchio Blanco, G. Palmieri [et al.] // *Gastroenterology*. — 2004. — Vol. 126. — P. 674–682.

185. Monteleone, G. TGF- β 1 and Smad7 in the regulation of IBD / G. Monteleone, M. Boirivant, F. Pallone, T.T. MacDonald // *Mucosal Immunology*. — 2008. — Vol. 1. — P. S50–S53.

186. Mueller, T. Enhanced innate immune responsiveness and intolerance to intestinal endotoxins in human biliary epithelial cells contributes to chronic cholangitis / T. Mueller, C. Beutler, A. H. Pico [et al.] // *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*. — 2011. — Vol. 31. — P. 1574–1588.

187. Næss, S. Small duct primary sclerosing cholangitis without inflammatory bowel disease is genetically different from large duct disease / S. Næss, E. Björnsson, J. A. Anmarkrud [et al.] // *Liver international*. — 2014. — Vol. 34(10). — P. 1488–1495.

188. Nakazawa, T. Inflammatory bowel disease of primary sclerosing cholangitis: a distinct

entity? / T. Nakazawa, I. Naitoh, K. Hayashi [et al.] // *World journal of gastroenterology*. — 2014. — Vol. 20. — P. 3245–3254.

189. Navaneethan, U. The impact of ulcerative colitis on the long-term outcome of patients with primary sclerosing cholangitis / U. Navaneethan, P. G. Venkatesh, B. A. [et al.] // *Alimentary pharmacology and therapeutics*. — 2012. — Vol. 35. — P. 1045–1053.

190. Nemeth, A. Liver damage in juvenile inflammatory bowel disease / A. Nemeth, J. Ejderhamn, H. Glaumann, B. Strandvik // *Liver*. — 1990. — Vol. 10. — P. 239–248.

191. Neurath, M. F. Experimental granulomatous colitis in mice is abrogated by induction of TGF- β — mediated oral tolerance / G. Monteleone, M. Boirivant, F. Pallone, T.T. MacDonald // *Journal of experimental medicine*. — 1990. — Vol. 183. — P. 2605–2616.

192. Ng, S. C. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies / S. C. Ng, H.Y. Shi, N. Hamidi // *The Lancet*. — 2017. — Vol. 390 (10114). — P. 2769–2778.

193. Ngu, J. H. Inflammatory bowel disease is associated with poor outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis / J. H. Ngu, R. B. Gearry, A. J. Wright [et al.] // *Clinical gastroenterology and hepatology*. — 2011. — Vol. 9. — P. 1092–1097.

194. Nordenvall, C. Colectomy prior to diagnosis of primary sclerosing cholangitis is associated with improved prognosis in a nationwide cohort study of 2594 PSC-IBD patients / C. Nordenvall, O. Olén, P. J. Nilsson [et al.] // *Alimentary pharmacology and therapeutics*. — 2018. — Vol. 47(2). — P. 238–245.

195. O'Mahony, C. A. Vierling JM. Etiopathogenesis of primary sclerosing cholangitis / C.A. O'Mahony, J. M. Vierling // *Seminars in Liver Disease*. — 2006. — Vol. 26. — P.3–21.

196. Ong, J. Does colectomy affect the progression of primary sclerosing cholangitis? A systematic review and meta-analysis / J. Ong, M. F. Bath, C. Swift, Y. Al-Naeb // *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*. — 2018. — Vol. 11(4). — P.277–283.

197. Oude Elferink, R. P. Function and pathophysiological importance of ABCB4 (MDR3 P-glycoprotein) / R. P. Oude Elferink, C. C. Paulusma // *Pflügers Archiv: European journal of physiology*. — 2007. — Vol. 453. — P. 601–610.

198. Pinzania, M. Pathogenesis of biliary fibrosis / M. Pinzania, T. V. Luong // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular Basis of Disease*. — 2018. — Vol. 1864(4B). — P. 1279–1283.

199. Ponsioen C. Y. Validation of a cholangiographic prognostic model in primary sclerosing cholangitis / C.Y. Ponsioen, J. B. Reitsma, K. M. Boberg [et al.] // *Endoscopy*. — 2010. — Vol. 42. — P. 742–747

200. Quraishi, M. N. The gut-adherent microbiota of PSC-IBD is distinct to that of IBD / M. N.

Quraishi, M. Sergeant, G. Kay [et al.] // *Gut*. — 2017. — Vol. 66(2). — P. 386–388.

201. Rabinovitz, M. Does primary sclerosing cholangitis occurring in association with inflammatory bowel disease differ from that occurring in the absence of inflammatory bowel disease? A study of sixty-six subjects / M. Rabinovitz, J. S. Gavalier, R. R. Schade [et al.] // *Hepatology*. — 1990. — Vol. 11. — P. 7–11.

202. Radford-Smith, G. L. Protective role of appendectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease / G. L. Radford-Smith, J. E. Edwards, D. M. Purdie [et al.] // *Gut*. — 2002. — Vol. 51(6). — P. 808–813.

203. Reichman-Warmusza, E. Tissue hemostasis and chronic inflammation in colon biopsies of patients with inflammatory bowel disease / E. Reichman-Warmusza, J. Kurekb, A. Gabrielc [et al.] // *Pathology — Research and Practice*. — Vol. 208(9). — P. 553–556.

204. Ricciuto, A. The IBD and PSC Phenotypes of PSC-IBD / A. Ricciuto, B. M. Kamath, A. M. Griffiths // *Current Gastroenterology Reports*. — 2018. — Vol. 20 (4). — P. 16.

205. Roozendaal, C. Clinical significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in autoimmune liver diseases / C. Roozendaal, M.A. de Jong, A. P. van den Berg [et al.] // *Journal of hepatology*. — 2000. — Vol.32. — P. 734–741.

206. Rossi R. E. Primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease: an update / R. E. Rossi, D. Conte, S. Massironi // *European journal of gastroenterology and hepatology*. — 2016. — Vol. 28. — P. 123–131.

207. Rothenberg, M. E. Biology and treatment of eosinophilic esophagitis / M. E. Rothenberg // *Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 137. — P. 1238–1249.

208. Rubin, D. T. ACG Clinical guideline: ulcerative colitis in adults / D. T. Rubin, A. N. Ananthakrishnan, C.A. Siegel // *The American journal of gastroenterology*. — 2019. — Vol. 114(3). — P. 384–413.

209. Rudolph, G. In PSC with dominant bile duct stenosis, IBD is associated with an increase of carcinomas and reduced survival / G. Rudolph, D. Gotthardt, P. Kloeters-Plachky [et al] // *Journal of hepatology*. — 2010. — Vol. 53(2). — P. 313–317.

210. Rupp, C. Non-IBD immunological diseases are a risk factor for reduced survival in PSC / C. Rupp, A. Mummelthei, P. Saue [et al.] // *Liver international*. — 2013. — Vol. 33(1). — P. 86–93.

211. Saarinen, S. Increased frequency of autoimmune diseases in patients with primary sclerosing cholangitis / S. Saarinen, O. Olerup, U. Broome // *The American journal of gastroenterology*. — 2000. — Vol. 95. — P. 3195–3199.

212. Saich, R. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease / R. Saich, R. Chapman // *World journal of gastroenterology*. — 2008. —

Vol. 14. — P. 331–337.

213. Sambuelli, A. Serum transforming growth factor-beta1 levels increase in response to successful anti-inflammatory therapy in ulcerative colitis / A. Sambuelli, R. A. Diez, E. Sugai [et al.] // *Alimentary pharmacology and therapeutics*. — 2000. — Vol. 14. — P. 1443–1449.

214. Sano, H. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis / H. Sano, T. Nakazawa, T. Ando [et al.] // *Journal of Hepato-Biliary- Pancreatic Sciences*. — 2011. — Vol. 18(2). — P. 154–161.

215. Sarkar, S. Primary Sclerosing Cholangitis: multiple phenotypes, multiple approaches / S. Sarkar, C. L. Bowlus // *Clinical liver disease*. — 2016 — Vol. 20(1). — P. 67–77.

216. Schaeffer, D. F. The phenotypic expression of inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis differs in the distribution of colitis / D. F. Schaeffer, L. L. Win, S. Hafezi-Bakhtiari [et al.] // *Digestive disease and sciences*. — 2013. — Vol. 58(9). — P. 2608–2614.

217. Schwartz, S. I. Primary sclerosing cholangitis; review and report of six cases / S. I. Schwartz, W.A. Dale // *AMA Arch Surg*. — 1958. — Vol. 77(3). — P. 439–451.

218. Seibold, F. Neutrophil antibodies (pANCA) in chronic liver disease and inflammatory bowel disease: do they react with different antigens? / F. Seibold, P. Weber, A. Schöning [et al.] // *European journal of gastroenterology and hepatology*. — 1996. — Vol. 8(11). — P. 1095–1100.

219. Shah, A. Effects of antibiotic therapy in primary sclerosing cholangitis with and without inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis / A. Shah, D. Crawford, D. Burger [et al.] // *Seminars in Liver Disease*. — 2018. — Vol. 39(4). — P. 432–441.

220. Shah, S. C. High risk of advanced colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease / S. C. Shah, J. R. Ten Hove, D. Castaneda [et al.] // *Clinical gastroenterology and hepatology*. — 2018. — Vol. 16 (7). — P. 1106–1113.

221. Shearn, C. T. Dysregulation of antioxidant responses in patients diagnosed with concomitant primary sclerosing cholangitis / inflammatory bowel disease / C. T. Shearn, D. J. Orlicky, D. R. Petersen // *Experimental and molecular pathology*. — 2018. — Vol. 104(1). — P. 1–8.

222. Sheth, S. Increased prevalence of CFTR mutation and variants and decreased chloride secretion in primary sclerosing cholangitis / S. Sheth, J. C. Shea, M. D. Bishop [et al.] // *Human genetics*. — 2003. — Vol. 113. — P. 286–292.

223. Shull, M. M. Targeted disruption of the mouse transforming growth factor-beta 1 gene results in multifocal inflammatory disease / M. M. Shull, I. Ormsby, A. B. Kier [et al.] // *Nature*. — 1992. — Vol. 359(6397). — P. 693–699.

224. Silverberg, M. S. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology / M. S. Silverberg // *Canadian Journal of gastroenterology and hepatology*. — 2005.

—Vol. 19 (SupplA). — P. 5–36.

225. Sinakos, E. Inflammatory bowel disease in primary sclerosing cholangitis: a robust yet changing relationship / E. Sinakos, S. Samuel, F. Enders [et al.] // *Inflammatory bowel disease*. — 2013. —Vol. 19(5). — P. 1004–1009.

226. Sokol, H. Disease activity and cancer risk in inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis / H. Sokol, J. Cosnes, O. Chazouilleres [et al.] // *World journal of gastroenterology*. — 2008. —Vol.14(22). — P. 3497–503.

227. Solberg, I. C. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten- year follow-up study / I. C. Solberg, M. H.Vatn, O. Høie O [et al.] // *Clinical gastroenterology and hepatology*. — 2007. —Vol. 5(12). — P. 1430.

228. Sørensen, J. Ø. Inflammatory bowel disease with primary sclerosing cholangitis: A Danish population — based cohort study 1977–2011 / J. Ø. Sørensen, O. H. Nielsen, M. Andersson [et al.] // *Liver International*. — 2018. —Vol. 38(3). — P. 532–541.

229. Smith, M. P. Sclerosing cholangitis; review of recent case reports and associated diseases and four new cases / M. P. Smith, R. H. Loe // *The American journal of surgery*. — 1965. — Vol. 110. — P. 239–246.

230. Smith, A. M. Disordered macrophage cytokine secretion underlies impaired acute inflammation and bacterial clearance in Crohn's disease /A. M. Smith, F. Z. Rahman, B. Hayee [et al.] // *Journal of experimental medicine*. — 2009. —Vol. 206. — P. 1883–97.

231. Smythies, L. E. Human intestinal macrophages display profound inflammatory anergy despite avid phagocytic and bacteriocidal activity / L. E. Smythies, M. Sellers, R. H. Clements [et al.] // *Journal of clinical investigation*. — 2005. —Vol. 115. — P. 66–75.

232. Spurkland A. HLA class II haplotypes in primary sclerosing cholangitis patients from five European populations /A. Spurkland, S. Saarinen, K. M. Boberg // *Tissue Antigens*. — 1999. — Vol. 53. — P. 459–469.

233. Stinton, M. PR3-ANCA: a promising biomarker in primary sclerosing cholangitis (PSC) / L. M. Stinton, C. Bentow, M. Mahler [et al.] // *PLoS One*. — 2014. — Vol. 9(11). — P. e112877.

234. Strack, I. β -Adrenoceptor blockade in sclerosing cholangitis of Mdr2 knockout mice: antifibrotic effects in a model of nonsinusoidal fibrosis / I. Strack, S. Schulte, H. Varnholt [et al.] // *Laboratory investigation*. — 2011.—Vol. 91(2). — P. 252–261.

235. Sturm, A. ECCO-ESGAR guideline for diagnostic assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects /A. Sturm, C. Maaser, E. Calabrese [et al.] // *Journal of Crohn's and colitis*. — 2019. —Vol. 13(3). — P. 273–284.

236. Tabibian, J. H. Absence of the intestinal microbiota exacerbates hepatobiliary disease in a murine model of primary sclerosing cholangitis / J. H.Tabibian, S. P. O'Hara, C. E.Trussoni [et al]

// *Hepatology*. — 2016. — Vol. 63(1). — P. 185–196.

237. Tabibian, J. H. Primary sclerosing cholangitis, Part 1: epidemiology, etiopathogenesis, clinical features and treatment / J. H. Tabibian, A. H. Ali, K. D Lindor // *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. — 2018. — Vol. 14(5). — P. 293–304.

238. Takeuchi, K. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease / K. Takeuchi, S. Smale, P. Premchand [et al.] // *Clinical gastroenterology and hepatology*. — 2006. — Vol. 4. — P. 196–202.

239. Tanaka, A. Geoeidemiology of primary sclerosing cholangitis: a critical review / A. Tanaka, H. Takikawa // *Journal of Autoimmunity*. — 2013. — Vol. 46. — P 35–40.

240. Tanaka, A. Nationwide survey for primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis in Japan / A. Tanaka, S. Tazuma, K. Okazaki [et al.] // *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. — 2014. — Vol. 21. — P. 43–50.

241. Terjung, B. p-ANCA in autoimmune liver disorders recognise human beta-tubulin isotype 5 and cross-react with microbial protein FtsZ / B. Terjung, J. Söhne, B. Lechtenberg [et al.] // *Gut*. — 2010. — Vol. 59(6). — P. 808–816.

242. Thia, K. T. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort / K. T. Thia, W. J. Sandborn, W. S. Harmsen [et al.] // *Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 139(4). — P. 1147.

243. Tischendorf, J. J. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: a single center study / J. J. Tischendorf, H. Hecker, M. Krüger [et al.] // *The American journal of gastroenterology*. — 2007. — Vol. 102. — P. 107–114.

244. Torchinsky, M. B. Innate immune recognition of infected apoptotic cells directs T(H) 17 cell differentiation / M. B. Torchinsky, J. Garaude, A. P. Martin [et al.] // *Nature*. — 2009. — Vol. 458. — P. 78–82.

245. Trauner, M. MDR3 (ABCB4) defects: a paradigm for the genetics of adult cholestatic syndromes / M. Trauner, P. Fickert, M. Wagner // *Seminars in liver disease*. — 2007. — Vol. 27. — P. 77–98.

246. Travis, S. P. Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity / S. P. Travis, D. Schnell, P. Krzeski [et al.] // *Gastroenterology*. — 2013. — Vol. 145. — P. 987–995.

247. Trivedi, P. J. Mucosal immunity in liver autoimmunity: a comprehensive review / P. J. Trivedi, D. H. Adams // *Journal of Autoimmunity*. — 2013. — Vol. 46. — P. 97–111.

248. Valle, M. B. de. The impact of elevated serum IgG4 levels in patients with primary sclerosing cholangitis / M. Benito de Valle, T. Müller, E. Björnsson [et al.] // *Digestive and Liver Disease*. — 2014. — Vol. 46. — P. 903–908.

249. Vries, A. B. de. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis /A. B. de Vries, M. Janse, H. Blokzijl, R. K. Weersma // *World Journal of Gastroenterology*. — 2015. —Vol. 14. — № 21(6). — P. 1956–1971.
250. Walmsley, R. S. A simple clinical colitis activity index / R. S. Walmsley, R. C. Ayres, R. E. Pounder [et al.] // *Gut*. — 1998. —Vol. 43. — P. 29–32.
251. Wan, Y. Y. TGF- β and regulatory T cell in immunity and autoimmunity / Y.Y. Wan, R. A. Flavell // *Journal of clinical immunology*. — 2008. —Vol. 28(6). — P. 647–659.
252. Wang, R. Primary sclerosing cholangitis as an independent risk factor for colorectal cancer in the context of inflammatory bowel disease: A review of the literature / R. Wang, W. Rupert // *World journal of gastroenterology*. — 2014. —Vol. 20(27). — P. 8783–8789.
253. Wannhoff, A. FUT2 and FUT3 genotype determines CA19-9 cut-off values for detection of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis /A. Wannhoff, J. R. Hov, T. Folseraas [et al.] // *Journal of Hepatology*. — 2013. —Vol. 59(6). — P. 1278–1284.
254. Wannhoff, A. Inflammation but not biliary obstruction is associated with carbohydrate antigen CA19-9 levels in patients with primary sclerosing cholangitis /A. Wannhoff, C. Rupp, K. Friedrich, M. Brune [et al.] // *Clinical gastroenterology and hepatology*. — 2015. — Vol. 13(13). — P. 2372–2379.
255. Weismüller, T. J. Patient age, sex, and inflammatory bowel disease phenotype associate with course of primary sclerosing cholangitis /T. J. Weismüller, P. J. Trivedi, A. Bergquist [et al.] // *Gastroenterology*. — 2017. —Vol. 152(8). — P. 1975–1984.
256. Wells, A. D. Natural history of indeterminate colitis /A. D. Wells, I. McMillan, A. B. Price [et al.] // *British Journal of Surgery*. — 1991. —Vol. 78(2). — P. 179–181.
257. Wiesner, R. H. Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis / R. H. Wiesner, P. M. Grambsch, E. R. Dickson [et al.] // *Hepatology*. — 1989. — Vol. 10(4). — P. 430–436.
258. Wijarnpreecha, K. Association between appendectomy and risk of primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis / K. Wijarnpreecha, P. Panjawatanan, O.Y. Mousa [et al.] // *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. — 2018. —Vol. 42(5). — P. 436–442.
259. Wijarnpreecha, K. Association between smoking and risk of primary sclerosing cholangitis: A systematic review and meta-analysis / K. Wijarnpreecha, P. Panjawatanan, O.Y. Mousa [et al.] // *United European Gastroenterology Journal*. — 2018. —Vol. 6(4). — P. 500–508.
260. Windsor, J. W. Evolving epidemiology of IBD / J. W. Windsor, G. G. Kaplan // *Current Gastroenterology Reports*. — 2019.—Vol. 21(8). — P. 40.
261. Woodruff, S. A. Role of eosinophils in inflammatory bowel and gastrointestinal diseases

/ S. A. Woodruff, J. C. Masterson, S. Fillon [et al.] // Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. — 2011. — Vol. 52(6). — P. 650–661.

262. Wrzesinski, S. H. Transforming growth factor-beta and the immune response: implications for anticancer therapy / S. H. Wrzesinski, Y.Y. Wan, R.A. Flavell // Clinical cancer research. — 2007. — Vol. 13, № 18. Pt.1. — P. 5262–5270.

263. Yanai, H. Prognosis of primary sclerosing cholangitis in Israel is independent of coexisting inflammatory bowel disease / H. Yanai, S. Matalon, A. Rosenblatt [et al.] // Journal of Crohn's and colitis. — 2015. — Vol. 9. — P. 77–184.

264. Yamada, S. Small duct cholangitis induced by N-formyl L-methionine L-leucine L-tyrosine in rats / S. Yamada, M. Ishii, L. S. Liang [et al.] // Journal of Gastroenterology. — 1994. — Vol. 29(5). — P. 631–636.

265. Zhang, L. IgG4+ plasma cell infiltrates in liver explants with primary sclerosing cholangitis / L. Zhang, J. T. Lewis, S. C. Abraham [et al.] // The American journal of surgical pathology. — 2010. — Vol. 34(1). — P. 88–94.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Таблица 2.1 — Характеристика групп исследования
2. Таблица 2.2 — Средняя продолжительность заболевания
3. Таблица 2.3 — Простой клинический индекс активности колита (Simple clinical colitis activity index, SCCAI)
4. Таблица 2.4 — Индекс Харви – Брэдшоу (1980)
5. Таблица 2.5 — Эндоскопический индекс активности язвенного колита (The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity, UCEIS)
6. Таблица 2.6 — Простой эндоскопический индекс болезни Крона (The Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease, SES-CD)
7. Таблица 2.7 — Монреальская классификация язвенного колита по локализации поражения
8. Таблица 2.8 — Амстердамская классификация (2010) холангиографических изменений протоков при ПСХ
9. Таблица 2.9 — Шкала оценки морфологической активности болезни Крона (R. Geert D'Haens с соавт., 1998 г.)
10. Таблица 2.10 — Гистологическая классификация ПСХ по стадиям (J. Ludwig, 1989 г.)
11. Таблица 2.11 — Стадии гистологической активности (A) по шкале METAVIR
12. Таблица 2.12 — Стадии фиброза печени (F) по шкале METAVIR
13. Таблица 3.1 — Сроки постановки диагнозов ВЗК и ПСХ
14. Таблица 3.2 — Средний возраст пациентов при первичной клинической манифестации ПСХ и ВЗК
15. Таблица 3.3 — Потенциальные триггерные и наследственные факторы
16. Таблица 3.4 — Частота встречаемости отдельных сопутствующих заболеваний
17. Таблица 3.5 — Частота выполнения основных видов хирургического лечения
18. Таблица 3.6 — Основные симптомы в дебюте ПСХ
19. Таблица 3.7 — Виды дебюта ПСХ
20. Таблица 3.8 — Клиническая активность атаки ВЗК в дебюте ПСХ
21. Таблица 3.9 — Основные симптомы в дебюте ВЗК
22. Таблица 3.10 — Клиническая активность атаки ВЗК в дебюте заболевания кишечника
23. Таблица 3.11 — Виды дебюта ВЗК
24. Таблица 3.12 — Основные симптомы, наблюдавшиеся у пациентов в период исследования

25. Таблица 3.13 — Клиническая активность атаки ВЗК в период исследования
26. Таблица 3.14 — Основные показатели гемограммы в дебюте ПСХ ($M \pm SD$)
27. Таблица 3.15 — Частота отклонений основных показателей гемограммы от референтных значений в дебюте ПСХ
28. Таблица 3.16 — Основные сывороточные биохимические показатели в дебюте ПСХ ($M \pm SD$)
29. Таблица 3.17 — Основные показатели гемограммы в дебюте ВЗК ($M \pm SD$)
30. Таблица 3.18 — Частота отклонений основных показателей гемограммы от референтных значений в дебюте ВЗК, n (%)
31. Таблица 3.19 — Основные сывороточные биохимические показатели в дебюте ВЗК ($M \pm SD$)
32. Таблица 3.20 — Основные показатели гемограммы в период исследования ($M \pm SD$)
33. Таблица 3.21 — Частота отклонений основных показателей гемограммы от референтных значений в период исследования, n (%)
34. Таблица 3.22 — Основные биохимические показатели крови в период исследования ($M \pm SD$)
35. Таблица 3.23 — Частота повышения и средние показатели иммуноглобулинов и γ – глобулинов в периферической крови у пациентов с ПСХ
36. Таблица 3.24 — Частота выявляемости аутоантител, n (%)
37. Таблица 3.25 — Частота повышения n (%) и средние показатели некоторых онкомаркеров ($M \pm SD$) при повышении
38. Таблица 3.26 — Эндоскопическая активность ВЗК при постановке диагноза ПСХ
39. Таблица 3.27 — Эндоскопическая активность ВЗК в различных отделах кишечника при постановке диагноза ПСХ
40. Таблица 3.28 — Протяженность макроскопических изменений при эндоскопическом исследовании кишечника при постановке диагноза ПСХ
41. Таблица 3.29 — Эндоскопическая активность ВЗК при постановке диагноза
42. Таблица 3.30 — Эндоскопическая активность по отделам кишечника при постановке диагноза ВЗК
43. Таблица 3.31 — Протяженность макроскопических изменений при эндоскопическом исследовании кишечника при постановке диагноза ВЗК
44. Таблица 3.32 — Эндоскопическая активность ВЗК в период исследования
45. Таблица 3.33 — Эндоскопическая активность ВЗК по отделам кишечника в период исследования
46. Таблица 3.34 — Протяженность макроскопических изменений при эндоскопическом

исследовании кишечника в период исследования

47. Таблица 3.35 — Частота выявления отдельных эндоскопических признаков у пациентов с ВЗК
 48. Таблица 3.36 — Холангиографические изменения (согласно Амстердамской классификации, 2010) при постановке диагноза ПСХ
 49. Таблица 3.37 — Холангиографические изменения (согласно Амстердамской классификации, 2010) при проведении исследования
 50. Таблица 3.38 — Морфологическая активность ВЗК
 51. Таблица 3.39 — Частота отдельных морфологических признаков
 52. Таблица 3.40 — Результаты гистологической оценки пунктатов печени
 53. Таблица 3.41 — Частота отдельных морфологических признаков ПСХ
 54. Таблица 3.42 — Абсолютное содержание (абс.) CD68⁺-макрофагов в слизистой оболочке кишечника
 55. Таблица 3.43 — Экспрессия TGF- β 1 в слизистой оболочке кишечника
 56. Таблица 3.44 — Экспрессия CD68 в непаренхиматозных клетках печени
 57. Таблица 3.45 — Экспрессия TGF- β 1 в непаренхиматозных клетках печени
 58. Таблица 3.46 — Экспрессия TGF- β 1 в непаренхиматозных клетках печени при различных стадиях ПСХ
 59. Таблица 3.47 — Частота осложнений ПСХ
 60. Таблица 3.48 — Частота злокачественных новообразований
 61. Таблица 4.1 — Отдельные клинические и анамнестические особенности при различных фенотипах ПСХ
 62. Таблица 4.2 — Отдельные клинические и анамнестические особенности при различных фенотипах ВЗК
 63. Таблица 4.3 — Особенности гемограммы и биохимического лабораторного профиля
 64. Таблица 4.4 — Эндоскопические и морфологические особенности поражения кишечника при ПСХ
-
1. Рисунок 2.1. — Гистологический индекс Нэнси
 2. Рисунок 3.1 — Очередность клинического дебюта ВЗК/ПСХ в зависимости от нозологической формы заболевания кишечника
 3. Рисунок 3.2 — Частота ретроспективного выявления маркеров холестаза в дебюте ВЗК
 4. Рисунок 3.3 — Частота выявления лабораторного холестатического синдрома в дебюте ПСХ (анамнестические данные)
 5. Рисунок 3.4 — Средние значения активности щелочной фосфатазы в дебюте ПСХ

(анамнестические данные)

6. Рисунок 3.5 — Средние значения активности γ — глутамилтрансферазы в дебюте ПСХ (анамнестические данные)

7. Рисунок 3.6 — Частота повышения активности сывороточных трансаминаз в дебюте ПСХ (анамнестические данные)

8. Рисунок 3.7 — Частота повышения лабораторных маркеров холестаза в период исследования (%)

9. Рисунок 3.8 — Частота повышения активности аланиновой и аспаргиновой трансаминаз (%)

10. Рисунок 3.9 — Различия в активности ЩФ у пациентов с исходным дебютом ПСХ при сочетании с ВЗК и изолированным течением заболевания печени

11. Рисунок 3.10 — Частота выявления эндоскопически интактной слизистой оболочки прямой кишки на фоне активного илеоколита при постановке диагноза ВЗК

12. Рисунок 3.11 — Частота выявления поражения подвздошной кишки по данным КС при ПСХ и ПСХ/АИГ

13. Рисунок 3.12 — Слизистая оболочка подвздошной (А) и толстой (Б) кишки у пациентов с ПСХ без клинических признаков ВЗК. 1. – инфильтрация эозинофилами, 2. – инфильтрация плазмócитами, эозинофилами. Окраска гематоксилин-эозин, А. увеличение $\times 200$; Б. увеличение $\times 400$

14. Рисунок 3.13 — Слизистая оболочка толстой кишки пациента с ВЗК, сочетающимся с ПСХ: инфильтрация слизистой оболочки на фоне активного колита. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 400$

15. Рисунок 3.14 — Протяженность поражения кишечника у пациентов с ВЗК, верифицированная гистологическим методом

16. Рисунок 3.15 — Фиброз слизистой оболочки толстой кишки пациента с ПСХ без морфологических признаков ВЗК. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 200$

17. Рисунок 3.16 — Фиброз центральной вены у пациента с ПСХ. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 200$

18. Рисунок 3.17 — Экспрессия CD68 (коричневое окрашивание) в слизистой оболочке толстой кишки при ПСХ без ВЗК (А), ВЗК/ПСХ (Б), ЯК (В), БК (Г). Иммуногистохимический метод (хромоген: DAB). Увеличение $\times 100$

19. Рисунок 3.18 — Экспрессия TGF- $\beta 1$ (коричневое окрашивание) клетками слизистой оболочки толстой кишки при ПСХ без ВЗК (А), ВЗК/ПСХ (Б), ЯК (В), БК (Г). Иммуногистохимический метод (хромоген: DAB). Увеличение $\times 100$

20. Рисунок 3.19 — Экспрессия TGF- $\beta 1$ (коричневое окрашивание) клетками слизистой

оболочки тонкой (А) и толстой (Б) кишки пациента с ВЗК/ПСХ. Иммуногистохимический метод (хромоген: DAB). Увеличение $\times 100$

21. Рисунок 3.20 — Экспрессия TGF- $\beta 1$ (коричневое окрашивание) непаренхиматозными клетками печени: портальная зона (А), парабазальная зона (Б), центральная зона (В)
22. Рисунок 3.21 — МРХПГ: доминирующая структура холедоха (пациент З., 30 лет)
23. Рисунок 3.22 — Кумулятивный риск развития ХЦК у пациентов с ПСХ
24. Рисунок 4.1 — Холангиокарцинома у пациента с ПСХ. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 50$ (собственные данные)
25. Рисунок 4.2 — Перидуктулярный фиброз у пациентов с ПСХ (собственные данные) А. Окраска пикрофуксином по ван Гизону, увеличение $\times 50$; Б. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение $\times 50$
26. Рисунок 4.3 — Экспрессия TGF- $\beta 1$ (коричневое окрашивание) клетками слизистой оболочки тонкой (А) и толстой (Б) кишки при ПСХ без ВЗК. Иммуногистохимический метод (хромоген: DAB). Увеличение $\times 100$
27. Рисунок 4.4 — Роль макрофагов и TGF- $\beta 1$ в патогенезе сочетанных заболеваний ВЗК и ПСХ

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А1 — Признаки, использованные при проведении множественного логистического регрессионного анализа. Кодировка качественных и количественных переменных

№ п/п	Переменная	Кодировка
1.	Пол	0 — мужской, 1 — женский
2.	Форма ПСХ	1 — ПСХ крупных протоков; 2 — ПСХ мелких протоков
3.	Возраст в дебюте ПСХ (абс.)	В годах
4.	Возраст в дебюте ВЗК (абс.)	В годах
5.	Возраст при включении в исследование (абс.)	В годах
6.	Возрастная группа при включении в исследование (ВОЗ, 2016)	1 — 18 – 24 года; 2 — 25 – 44 лет – молодой возраст; 3 — 45 – 59 лет – средний возраст; 4 — 60 – 75 лет – пожилой возраст.
7.	Сроки постановки диагноза ПСХ (абс.)	В годах
8.	Сроки постановки диагноза ВЗК	В годах
Данные анамнеза		
9.	Наследственность по аутоиммунным заболеваниям	0 — отсутствие, 1 — ПСХ, 2 — ВЗК, 3 — другие АИЗ
10.	Табакокурение	0 — отсутствие, 1 — в анамнезе, 1 — в настоящее время
11.	Аппендэктомия в анамнезе	0 — отсутствие, 1 — наличие
Сопутствующие и ассоциированные заболевания		
12.	Аутоиммунные и иммунозависимые заболевания (кроме ВЗК)	0 — отсутствие, 1 — АИГ, 2 — АИТ, 3 — ПБЦ(Х)
13.	Хронический панкреатит	0 — отсутствие, 1 — наличие
14.	Желчнокаменная болезнь	0 — отсутствие, 1 — наличие
Симптоматика в клиническом дебюте ПСХ (anamnesticheskie dannye)		
15.	Кожный зуд	0 — отсутствие, 1 — наличие
16.	Повышение температуры тела	0 — отсутствие, 1 — наличие
17.	Слабость	0 — отсутствие, 1 — наличие
18.	Снижение массы тела	0 — отсутствие, 1 — наличие
19.	Абдоминальная боль	0 — отсутствие, 1 — наличие
20.	Диарея	0 — отсутствие, 1 — наличие
21.	Запор	0 — отсутствие, 1 — наличие
22.	Тенезмы	0 — отсутствие, 1 — наличие
23.	Примеси крови в стуле	0 — отсутствие, 1 — наличие
24.	Примеси слизи в стуле	0 — отсутствие, 1 — наличие
25.	Диспепсия	0 — отсутствие, 1 — наличие
26.	Желтуха	0 — отсутствие, 1 — наличие
27.	Гепатомегалия	0 — отсутствие, 1 — наличие
28.	Спленомегалия	0 — отсутствие, 1 — наличие

Продолжение таблицы А1.

№ п/п	Переменная	Кодировка
29.	Асцит	0 — отсутствие, 1 — наличие
30.	Сухость кожи	0 — отсутствие, 1 — наличие
31.	Дебют ПСХ	1 — латентный, 2 — постепенный, 3 — острый
32.	Сочетание с ВЗК в дебюте ПСХ	0 — отсутствие, 1 — наличие
33.	Клиническая активность ВЗК	0 — отсутствие, 1 — наличие
34.	Клиническая активность ВЗК	1 — лёгкая, 2 — средняя, 3 — тяжёлая
Симптоматика в клиническом дебюте ВЗК (анамнестические данные)		
35.	Кожный зуд	0 — отсутствие, 1 — наличие
36.	Повышение температуры тела	0 — отсутствие, 1 — наличие
37.	Слабость	0 — отсутствие, 1 — наличие
38.	Снижение массы тела	0 — отсутствие, 1 — наличие
39.	Абдоминальная боль	0 — отсутствие, 1 — наличие
40.	Диарея	0 — отсутствие, 1 — наличие
41.	Запор	0 — отсутствие, 1 — наличие
42.	Тенезмы	0 — отсутствие, 1 — наличие
43.	Примеси крови в стуле	0 — отсутствие, 1 — наличие
44.	Примеси слизи в стуле	0 — отсутствие, 1 — наличие
45.	Диспепсия	0 — отсутствие, 1 — наличие
46.	Желтуха	0 — отсутствие, 1 — наличие
47.	Гепатомегалия	0 — отсутствие, 1 — наличие
48.	Спленомегалия	0 — отсутствие, 1 — наличие
49.	Асцит	0 — отсутствие, 1 — наличие
50.	Сухость кожи	0 — отсутствие, 1 — наличие
51.	Сочетание с ПСХ в дебюте ВЗК	0 — отсутствие, 1 — наличие
52.	Клиническая активность ВЗК	0 — отсутствие, 1 — наличие
53.	Клиническая активность ВЗК	1 — лёгкая, 2 — средняя, 3 — тяжёлая
Данные физикального осмотра в период исследования		
54.	Повышение температуры тела	0 — отсутствие, 1 — наличие
55.	Сухость кожи	0 — отсутствие, 1 — наличие
56.	Снижение массы тела	0 — отсутствие, 1 — наличие
57.	Абдоминальная боль при пальпации	0 — отсутствие, 1 — наличие
58.	Желтуха	0 — отсутствие, 1 — наличие
59.	Спленомегалия	0 — отсутствие, 1 — наличие
60.	Гепатомегалия	0 — отсутствие, 1 — наличие
61.	Асцит	0 — отсутствие, 1 — наличие
62.	Геморрагический синдром	0 — отсутствие, 1 — наличие
63.	Печёночная энцефалопатия	0 — отсутствие, 1 — наличие
Лабораторные показатели в дебюте ПСХ (анамнестические данные)		
64.	Гемоглобин (абс.)	г/л
65.	Эритроциты	абс. в 1 л
66.	Лейкоциты	абс. в 1 л
67.	Тромбоциты	абс. в 1 л
68.	Анемия	0 — отсутствие, 1 — наличие

Продолжение таблицы А1.

№ п/п	Переменная	Кодировка
69.	Лейкопения	0 — отсутствие, 1 — наличие
70.	Тромбоцитопения	0 — отсутствие, 1 — наличие
71.	СОЭ	абс. в мм/ч
72.	Повышение СОЭ	0 — отсутствие, 1 — наличие
73.	АЛТ	абс., кратность верхнему пределу нормы (ВПН)
74.	АСТ	абс., кратность ВПН
75.	ЩФ	абс., кратность ВПН
76.	ГГТ	абс., кратность ВПН
77.	Билирубин	абс., мкмоль/л
78.	СРБ	абс., мг/л
79.	Повышение СРБ	0 — отсутствие, 1 — наличие
Лабораторные показатели в дебюте ВЗК (анамнестические данные)		
80.	Гемоглобин (абс.)	г/л
81.	Эритроциты	абс. в 1 л
82.	Лейкоциты	абс. в 1 л
83.	Тромбоциты	абс. в 1 л
84.	Анемия	0 — отсутствие, 1 — наличие
85.	Лейкопения	0 — отсутствие, 1 — наличие
86.	Тромбоцитопения	0 — отсутствие, 1 — наличие
87.	СОЭ	абс. в мм/ч
88.	Повышение СОЭ	0 — отсутствие, 1 — наличие
89.	АЛТ	абс., ВПН
90.	АСТ	абс., кратность ВПН
91.	ЩФ	абс., кратность ВПН
92.	ГГТ	абс., кратность ВПН
93.	Билирубин	абс., мкмоль/л
94.	СРБ	абс., мг/л
95.	Повышение СРБ	0 — отсутствие, 1 — наличие
Лабораторные показатели		
96.	Гемоглобин (абс.)	г/л
97.	Эритроциты	абс. в 1 л
98.	Лейкоциты	абс. в 1 л
99.	Тромбоциты	абс. в 1 л
100.	Анемия	0 — отсутствие, 1 — наличие
101.	Лейкопения	0 — отсутствие, 1 — наличие
102.	Тромбоцитопения	0 — отсутствие, 1 — наличие
103.	СОЭ	абс. в мм/ч
104.	Повышение СОЭ	0 — отсутствие, 1 — наличие
105.	АЛТ	абс., ВПН
106.	АСТ	абс., кратность ВПН
107.	ЩФ	абс., кратность ВПН
108.	ГГТ	абс., кратность ВПН
109.	Билирубин	абс., мкмоль/л
110.	γ-глобулины	абс., г/л
111.	Альбумин	абс., г/л

Продолжение таблицы А1.

№ п/п	Переменная	Кодировка
112.	МНО	абс.
113.	Общий холестерин	абс., моль/л
114.	Панкреатическая амилаза	абс., ЕД/л
115.	Железо	абс., мкмоль/л
116.	Снижение железа	0 — отсутствие, 1 — наличие
117.	СРБ	абс., мг/л
118.	Повышение СРБ	0 — отсутствие, 1 — наличие
119.	Ig A	абс., мг/л
120.	Повышение Ig A	0 — отсутствие, 1 — наличие
121.	Ig M	абс., мг/л
122.	Повышение Ig M	0 — отсутствие, 1 — наличие
123.	Ig G	абс., мг/л
124.	Повышение Ig G	0 — отсутствие, 1 — наличие
125.	Ig G4	абс., мг/л
126.	Повышение Ig G4	0 — отсутствие, 1 — наличие
127.	Повышение титра pANCA	0 — отсутствие, 1 — наличие
128.	Повышение титра ANA	0 — отсутствие, 1 — наличие
129.	Повышение титра anti-SMA	0 — отсутствие, 1 — наличие
130.	Повышение титра AMA	0 — отсутствие, 1 — наличие
131.	Повышение титра ASCA Ig G	0 — отсутствие, 1 — наличие
132.	Повышение титра ASCA Ig A	0 — отсутствие, 1 — наличие
133.	Повышение СА19-9	0 — отсутствие, 1 — наличие
134.	Повышение РЭА	0 — отсутствие, 1 — наличие
Инструментальное исследование кишечника (КС) при постановке диагноза ПСХ (анамнестические данные)		
135.	Распространённость поражения ЯК	1 — проктит, 2 — левосторонний колит, 3 — распространённый колит
136.	Распространённость поражения БК	1 — терминальный илеит, 2 — колит, 3 — илеоколит
137.	Эндоскопическая активность ВЗК согласно эндоскопическому индексу активности язвенного колита	0 — ремиссия, 1 — лёгкая, 2 — средняя, 3 — тяжёлая
138.	Эндоскопическая активность по простому эндоскопическому индексу болезни Крона	0 — ремиссия, 1 — лёгкая, 2 — средняя, 3 — тяжёлая
139.	Форма БК	1 — нестриктурирующая, непенетрирующая, 2 — стриктурирующая, 3 — пенетрирующая
Инструментальное исследование кишечника (КС) в дебюте ВЗК (анамнестические данные)		
140.	Распространённость поражения ЯК	1 — проктит, 2 — левосторонний колит, 3 — распространённый колит
141.	Распространённость поражения БК	1 — терминальный илеит, 2 — колит, 3 — илеоколит

Продолжение таблицы А1.

№ п/п	Переменная	Кодировка
142.	Эндоскопическая активность ВЗК согласно эндоскопическому индексу активности язвенного колита	0 — ремиссия, 1 — лёгкая, 2 — средняя, 3 — тяжёлая
143.	Эндоскопическая активность по простому эндоскопическому индексу болезни Крона	0 — ремиссия, 1 — лёгкая, 2 — средняя, 3 — тяжёлая
144.	Форма БК	1 — не стриктурирующая, не пенетрирующая, 2 — стриктурирующая, 3 — пенетрирующая
Инструментальное исследование кишечника (КС)		
145.	Распространённость поражения ЯК	1 — проктит, 2 — левосторонний колит, 3 — распространённый колит
146.	Распространённость поражения БК	1 — терминальный илеит, 2 — колит, 3 — илеоколит
147.	Эндоскопическая активность ВЗК согласно эндоскопическому индексу активности язвенного колита	0 — ремиссия, 1 — лёгкая, 2 — средняя, 3 — тяжёлая
148.	Эндоскопическая активность по простому эндоскопическому индексу болезни Крона	0 — ремиссия, 1 — лёгкая, 2 — средняя, 3 — тяжёлая
149.	Форма БК	1 — не стриктурирующая, не пенетрирующая, 2 — стриктурирующая, 3 — пенетрирующая
150.	Эндоскопическая активность ВЗК согласно эндоскопическому индексу активности язвенного колита	0 — ремиссия, 1 — лёгкая, 2 — средняя, 3 — тяжёлая
Холангиография (МРХПГ) при постановке диагноза ПСХ (анамнестические данные)		
151.	Внутрипеченочные протоки	0 — 0-я, 1 — 1-я, 2 — 2-я, 3 — F3-я
152.	Внепечёночные протоки	0 — 0-я, 1 — 1-я, 2 — 2-я, 3 — F3-я, 4 — 4-я
153.	Доминирующая стриктура	0 — отсутствие, 1 — наличие
Холангиография (МРХПГ)		
154.	Внутрипеченочные протоки	0 — 0-я, 1 — 1-я, 2 — 2-я, 3 — F3-я
155.	Внепечёночные протоки	0 — 0-я, 1 — 1-я, 2 — 2-я, 3 — F3-я, 4 — 4-я
156.	Доминирующая стриктура	0 — отсутствие, 1 — наличие
Морфологическая стадия и активность ПСХ		
157.	Активность по METAVIR	1 — A1, 2 — A2, 3 — A3
158.	Стадия фиброза по METAVIR	0 — F0, 1 — F1, 2 — F2, 3 — F3, 4 — F4
159.	Стадия ПСХ по классификации J. Ludwig (1978)	1 — I-я, 2 — II-я, 3 — III-я, 4 — IV-я
Морфологическая активность ВЗК		
160.	Активность по ВЗК, ЯК ГИН (2015)	0 — 0-я, 1 — I-я, 2 — II-я, 3 — III-я, 4 — IV-я
161.	Активность БК по шкале R. Geert D'Haens (1998 г.)	0 — 0-я, 1 — I-я, 2 — II-я, 3 — III-я

Продолжение таблицы А1.

№ п/п	Переменная	Кодировка
Осложнения ПСХ		
162.	Механическая желтуха	0 — отсутствие, 1 — наличие
163.	Стриктуры протоков	0 — отсутствие, 1 — наличие
164.	Цирроз печени	0 — отсутствие, 1 — наличие
165.	ХЦК	0 — отсутствие, 1 — наличие
166.	Варикозное расширение вен пищевода	0 — отсутствие, 1 — наличие
167.	Билиарная гипертензия	0 — отсутствие, 1 — наличие
Осложнения ВЗК		
168.	Стриктуры кишечника	0 — отсутствие, 1 — наличие
169.	Перфорация /пенетрация кишечника	0 — отсутствие, 1 — наличие
170.	Перианальные поражения	0 — отсутствие, 1 — наличие
171.	Колоректальный рак (аденокарцинома)	0 — отсутствие, 1 — наличие
172.	Колоректальная интраэпителиальная неоплазия	0 — отсутствие, 1 — наличие
Общие осложнения		
173.	Белково-энергетическая недостаточность	0 — отсутствие, 1 — наличие