



# Хронические воспалительные заболевания кишечника и первичный склерозирующий холангит: уникальное двуединство

А. Р. Рейзис<sup>1</sup>, С. Н. Борзакова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, г. Москва

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Москва

**Цель обзора:** привлечь внимание исследователей и практикующих врачей к проблеме сочетанного течения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и первичного склерозирующего холангита (ПСХ).

**Основные положения.** На основании современных данных предложено трактовать эти заболевания, взаимно отягощающие друг друга, особенно в отношении малигнизации, как двуединое системное поражение. Диагностика ПСХ у пациентов с ВЗК, и, наоборот, ВЗК у больных ПСХ — очень трудная задача, требующая серьезного целенаправленного обследования. Классические методы лечения, включая хирургические (колэктомия, трансплантацию печени), не только не улучшают ситуацию, но и нередко способствуют возникновению сопряженного заболевания *de novo*. В настоящее время единственным средством, облегчающим течение этого тандема и снижающим риск малигнизации (колоректальной аденомы, холангиокарциномы), служат препараты урсодеоксихолевой кислоты (УДХК) (Урсосан и др.).

**Заключение.** Раннее распознавание сопутствующего, часто и длительно субклинически протекающего ПСХ судьбоносно для больных ВЗК. Своевременно начатая длительная терапия препаратами УДХК повышает качество жизни, улучшает биохимические показатели, способствует снижению гистологической активности патологического процесса как в билиарном, так и в желудочно-кишечном тракте. Возможно уменьшение вероятности малигнизации обоих сопряженных заболеваний и увеличение продолжительности жизни.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, первичный склерозирующий холангит, урсодеоксихолевая кислота.



## Chronic Inflammatory Bowel Disease and Primary Sclerosing Cholangitis: a Unique Duality

A. R. Reyzis<sup>1</sup>, S. N. Borzakova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Central Research Institute of Epidemiology, Moscow

<sup>2</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

**Objective of the Review:** To raise the level of awareness among researchers and practitioners about the comorbidity of inflammatory bowel disease (IBD) and primary sclerosing cholangitis (PSC).

**Key Points:** Based on currently available data, it has been suggested that these conditions, which are mutually exacerbating, especially with respect to conversion to malignancy, be viewed as a dual systemic disorder. Diagnosis of PSC in patients with IBD, as well as the opposite case — detection of IBD in patients with PSC, are extremely challenging and require a thorough targeted examination. Classical treatments, including surgeries such as colectomy or liver transplant, not only fail to improve the situation, but also not infrequently contribute to development of the related condition *de novo*. At present, preparations containing ursodeoxycholic acid (UDCA) (Ursosan and others) are the only treatment that alleviates this dual condition and reduces the risk of malignancy (colorectal adenoma and cholangiocarcinoma).

**Conclusion:** For patients with IBD, early detection of concomitant PSC, which is often present as a subclinical disease for a long time, is critically important for the prognosis. Timely initiation of long-term treatment with UDCA medicines improves quality of life and biochemical parameters and reduces the histological activity of the disease process in both the biliary system and the gastrointestinal tract. It may also reduce the rate of conversion of both of these comorbid disorders to malignancy and increase life expectancy.

**Keywords:** inflammatory bowel disease, primary sclerosing cholangitis, ursodeoxycholic acid.

Феномен сочетанного течения, загадочной сцепленности таких патологий, как первичный склерозирующий холангит (ПСХ) и хронические воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), все чаще привлекает внимание клиницистов и исследователей. Частота совместного обнаружения данных болезней у одного пациента давно выходит за рамки случайности [1–5].

Накопленные данные позволяют трактовать эти два заболевания как двуединое системное поражение «печень — кишечник». Медицинское сообщество все больше склоняется к мысли, что ПСХ и ВЗК — «двуликий Янус», два плеча одного коромысла, как аллегорически изображено на рисунке 1.

Коварство данного своеобразного тандема заключается в том, что выраженные клинические проявления ПСХ на фоне ВЗК или, наоборот, ВЗК на фоне ПСХ одновременно встречаются не чаще чем у 10–20% больных. У подавляющего

большинства пациентов сочетанное поражение протекает подспудно, ВЗК и ПСХ начинаются и проявляются в разное время, будучи разделенными годами и десятилетиями, когда диагностируют одно из этих заболеваний, а второе существует «за кадром», латентно.

Механизмы связи ВЗК и ПСХ до сих пор не раскрыты, но факт ее существования очевиден и настолько закономерен, что служит даже диагностическим признаком (табл. 1) разграничения первичного и вторичного холангита (ассоциированные заболевания).

Предпринимают все новые попытки выявить патогенез таинственной сопряженности ВЗК и ПСХ. Исследования самых последних лет трактуют их связь с точки зрения современного учения о микробиоме [6] и с позиций иммуногенетики [7]. Так, проведя иммуногенетические исследования и обнаружив 23 локуса восприимчивости к комбинации

Борзакова Светлана Николаевна — к. м. н., ассистент кафедры педиатрии с детскими инфекциями ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: abbsnb@mail.ru

Рейзис Ара Романовна — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. E-mail: bobandara@mail.ru

ВЗК и ПСХ в лейкоцитарном комплексе антигенов человека, В. К. Chung и G. M. Hirschfield сделали вывод о соотношении этих двух заболеваний как объекта и его зеркального отражения [7]. J. M. Ridlon и J. S. Bajaj представляют новый взгляд на энтерогепатическую циркуляцию как на совокупность «микробиом — желчные кислоты» [6]. Авторы рассматривают ее как единый «эндокринный орган», названный ими «стеролбиом», контролирующий в равной степени как состав микробиоты, так и синтез и циркуляцию желчных кислот.

Кроме того, сегодня предложена теория восходящей патофизиологии холестатических заболеваний печени, к которым относится ПСХ [8]. Первые ранние поражения нижних отделов желчных путей ведут к застойным явлениям и повышению давления в вышестоящих желчных канальцах и капиллярах, где создается высокая концентрация токсичных желчных кислот, вызывая патологические изменения органа.

Рис. 1. Взаимосвязь между воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и поражением печени.

Примечание: АППП — лекарственно индуцируемые поражения печени, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НЯК — неспецифический язвенный колит, ПСХ — первичный склерозирующий холангит.

Рисунок А. Р. Рейзис (2017)



Таблица 1

Кардинальные различия первичного и вторичного склерозирующего холангита

Признаки	Холангит	
	первичный	вторичный
Локализация поражения желчных протоков	Преимущественно внутривнутрипеченочные	Преимущественно внепеченочные и вокруг ворот печени
Ассоциированные заболевания	Хронические воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, целиакия и др.)	Внепеченочная обструкция желчных протоков (травма, опухоль, желчнокаменная болезнь, состояние после операции, облучение и др.)

По мнению авторов, продолжительное субклиническое течение ПСХ обусловлено огромным потенциалом адаптации печени к холестазу. Как правило, отсутствие или бедность клинических проявлений приводит к его позднему распознаванию. Не случайно в клинической практике привлекает внимание различная частота выявления ВЗК на фоне уже диагностированного ПСХ и ПСХ у пациентов с уже установленным диагнозом ВЗК (рис. 2).

Так, ВЗК обнаруживают у 21–98% больных ПСХ (преимущественно в виде неспецифического язвенного колита, реже — болезни Крона), а ПСХ у больных с диагнозом ВЗК регистрируют существенно реже — в 2,4–7,5% случаев [2]. Такое различие отражает не столько истинное положение вещей, сколько отсутствие нацеленности на диагностику ПСХ. Эту мысль подтверждают данные последних 10 лет, демонстрирующие, что пристальное внимание к данному вопросу повышает вероятность выявления ПСХ у пациентов с ВЗК до 50% [5] (рис. 3).

В последние годы увеличивается частота обнаружения ПСХ на фоне ВЗК и у детей (до 10,5%) [4].

Этиология ПСХ, как и ВЗК, до сих пор не разгадана. Наиболее вероятно их аутоиммунное происхождение. Воздействие триггера на фоне генетической предрасположенности ведет к повреждению тканей (желчных протоков,

Рис. 2. Соотношение диагнозов первичного склерозирующего холангита и воспалительных заболеваний кишечника. Рисунок А. Р. Рейзис (2017)

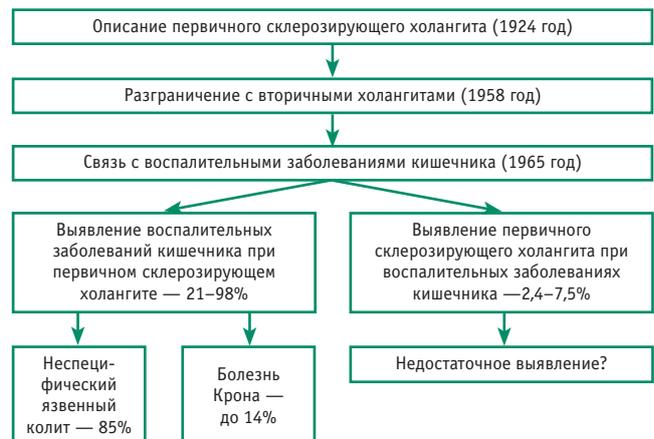
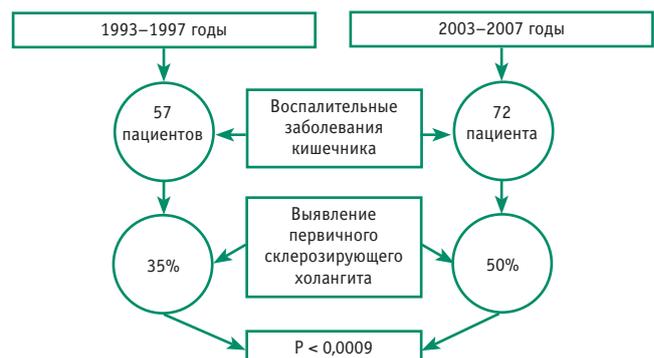


Рис. 3. Динамика частоты выявления первичного склерозирующего холангита у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника за 10 лет в США. Рисунок А. Р. Рейзис (2017), составлен по данным [5]



эпителия кишечника и др.), извращению иммунных процессов и каскаду аутоиммунных реакций.

Диагностические критерии в настоящее время также недостаточно изучены и не абсолютны, в связи с чем при диагностике необходимо специальное целенаправленное обследование.

Диагностические критерии ПСХ [9, 10]:

- повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) более 1,5 нормы и/или  $\gamma$ -глутамилтрансферазы (ГГТ) более 3 норм в течение 6 мес, реже — повышение активности АЛТ и/или АСТ;
- выявление антинейтрофильных цитоплазматических атипичных аутоантител (p-ANCA);
- четкообразные изменения внутривенных желчных протоков при холангиографии (или магнитно-резонансной холангиографии);
- склерозирование и облитерация внутривенных желчных протоков по типу «луковой шелухи» по результатам пункционной биопсии печени;
- исключение вторичного склерозирующего холангита.

Так, при регистрации у больных ВЗК даже незначительного изменения активности ЩФ, ГГТ, а тем более повышения активности АЛТ/АСТ и обнаружении p-ANCA следует подозревать сопутствующий ПСХ.

У детей особенно трудно распознать ПСХ на фоне ВЗК. Для них характерен еще менее выраженный рост активности ЩФ, которая в 50% случаев соответствует норме даже при холестазе и в периоды роста. Кроме того, особенно у детей является повышение титров таких аутоантител, как антинуклеарный фактор и антигладкомышечные антитела, более типичных для аутоиммунного гепатита или перекрестного (overlap) синдрома.

Трудности диагностики не отменяют неопровержимого факта, что своевременное распознавание сопутствующего патологического процесса в печени имеет огромное значение

для судьбы пациента с ВЗК. Показано, что ассоциация ВЗК и ПСХ существенно изменяет течение и проявления обоих сопряженных заболеваний. Так, неспецифический язвенный колит, ассоциированный с ПСХ, имеет другое клиническое «лицо» и другие исходы, чем то же заболевание, протекающее изолированно (табл. 2).

Особенно угрожающе выглядит многократное увеличение частоты кишечных дисплазий (38% против 19%) и колоректального рака (10–50% против 2–10%) при сочетанном течении неспецифического язвенного колита и ПСХ [2, 11–13]. Следовательно, несмотря на существенные трудности, задача раннего выявления «второго плеча коромысла» у пациента с ВЗК и/или ПСХ актуальна и нередко судьбоносна для больного.

Одной из возможных причин малигнизации может быть нарушение кинетики желчных кислот в каловых массах при ПСХ [14]. Как показали Т. Tadano и соавт. в 2007 г., у пациентов с колоректальным раком (n = 89) статистически значимо (p < 0,001) повышено содержание в каловых массах деоксихолевой и литохолевой кислот, служащих агрессивными факторами онкогенеза, и наоборот, значимо снижена концентрация гидрофильной урсодеоксихолевой кислоты (УДХК). Сегодня УДХК признана не только важным фактором супрессии онкогенеза и защиты от него [15–19], но и препаратом, который «существенно улучшает биохимические показатели при холестазе независимо от его причины и может приостановить или замедлить прогрессирование болезни печени» [20].

При сочетанном течении ПСХ и ВЗК это благоприятное действие УДХК дополнительно обусловлено важнейшей ролью желчных кислот в работе ЖКТ, в частности регулирующим действием желчных кислот на секрецию кишечника [21] и процессы апоптоза в толстой кишке [15]. Нарушение обмена желчных кислот при ПСХ в сторону преобладания агрессивных желчных кислот и дефицита УДХК, выполняющей защитные функции, дополнительно предрасполагает к поражению кишечника, возникновению ВЗК и его неблагоприятному течению вплоть до малигнизации.

Нами уже 10 лет назад [3] показано, что УДХК (Урсосан) — единственный препарат патогенетического действия, применение которого на фоне ВЗК у 45,5% больных нормализует активность трансаминаз, а в остальных случаях в 2–5 раз снижает ее, лишь у 9% пациентов вызывая

Таблица 2

### Особенности течения неспецифического язвенного колита, ассоциированного с первичным склерозирующим холангитом

Симптомы	Изолированно протекающий неспецифический язвенный колит	Неспецифический язвенный колит при первичном склерозирующем холангите
Клинические проявления	Отчетливо выражены	Бессимптомное течение более 5–10 лет
Поражение прямой кишки	Поражена всегда	Не поражена в 23% случаев
Необходимость лечения язвенного колита	Как правило	Редко
Дисплазия эпителия толстой кишки, колэктомия	19%	38%
Колоректальный рак в течение 25 лет	2–10%	10–50%

Рис. 4. Действие урсодеоксихолевой кислоты при неспецифическом язвенном колите у детей [3]



обострение колитического процесса. В противоположность этому препараты силимарина обостряли ВЗК у всех больных, а улучшение показателей функций печени достигалось существенно реже (рис. 4).

В масштабном (1285 пациентов) двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании [22] удалось продемонстрировать превентивную роль УДХК для колоректальной аденомы (КРА). В течение 3 лет наблюдения КРА зарегистрирована у 39% получавших плацебо и лишь у 12% участников эксперимента, принимавших УДХК ( $p = 0,03$ ).

Столь же выраженный эффект предотвращения малигнизации показан и для второго (печеночного) «плеча» заболевания. Так, в специальном проспективном исследовании 1990–2001 гг. у 52 из 225 пациентов с ПСХ развилась холангиокарцинома [23], причем доказанными предикторами ее возникновения были позднее установление диагноза ПСХ и отсутствие лечения препаратами УДХК. Имела значение и длительность приема УДХК: холангиокарцинома не выявлена ни у одного из пациентов, получавших препараты УДХК в течение 8 лет и более.

В 2013 г. опубликованы результаты систематического обзора и метаанализа превентивной роли УДХК в развитии КРА у пациентов с ПСХ, сопряженным с ВЗК [24]. Анализ включил 763 человека, из которых КРА обнаружена у 177: у 35% больных, получавших плацебо, и лишь у 19% принимавших УДХК в дозе 8–10 мг/кг/сут ( $p < 0,005$ ).

Естественно, столь благоприятное действие отражается на общей продолжительности жизни пациентов. Так, по данным J. M. Wolf и соавт. [19], летальность среди больных с документированным сочетанным течением ПСХ и ВЗК ( $n = 120$ , средний возраст — 43 года, средний срок наблюдения —

3,5 года), получавших УДХК, в 4 раза ниже (0,22), чем в группе получавших плацебо (0,9;  $p = 0,02$ ).

Новую главу в изучении сочетанного течения ПСХ и ВЗК открывают современные хирургические методы лечения этих заболеваний. Однако трансплантация печени у пациентов с ПСХ и колэктомия у больных ВЗК нередко не решают проблему, напротив, становятся триггером, вызывающим к жизни «второе плечо» обсуждаемой связи, дополнительно выявляющим тайное сродство, подспудную сопряженность данных заболеваний [25].

Выяснилось, что трансплантация печени при ее циррозе в исходе ПСХ не только не облегчает течение существующего ВЗК, но может способствовать возникновению ВЗК *de novo*. И наоборот, колэктомия по поводу КРА в исходе ВЗК не улучшает течение ПСХ и не предотвращает его появление у пациента.

Так, авторы приводят данные о трансплантации печени у больных с известным двойным диагнозом (ПСХ + ВЗК) и с диагнозом независимо протекающего ПСХ. В первой группе у трети пациентов наблюдали улучшение течения сопутствующего ВЗК, однако еще у трети больных зафиксировано его ухудшение. Более того, у 14–30% пациентов с диагнозом ПСХ отмечено развитие (или первое проявление) ранее не диагностированного, но вероятно существовавшего ВЗК [25]. Ни причины этого явления, ни предрасполагающие факторы, ни его прогностические признаки сегодня еще не известны и подлежат глубокому и всестороннему изучению.

В настоящее время единственным доступным выходом из этой ситуации служит своевременное выявление ПСХ при диагнозе ВЗК или ВЗК при диагностированном

ПСХ и превентивное длительное лечение препаратами УДХК в дозе 10–15 мг/кг массы тела в сутки. Ранняя диагностика сопряженного заболевания и длительная терапия препаратами УДХК благоприятно влияет на течение обоих процессов, улучшает качество и продолжительность жизни пациентов.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

*Мальчик Марин Э-ов, 2000 г. р.,* наблюдался с диагнозом: «Язвенный колит, тотальный, тяжелое, непрерывно рецидивирующее течение. ПСХ с исходом в цирроз печени, активный; портальная гипертензия, варикозное расширение вен пищевода 1–2-й степени; гиперспленизм, класс В по Чайлд — Пью». Из анамнеза известно, что ребенок рос в многодетной семье, его считали здоровым. Условия жизни не позволяли следить за частотой и характером стула.

В 7 лет мальчик пошел в школу. Тогда впервые обнаружили учащенный разжиженный стул с примесью крови. К врачам не обращались. В 2014 г. появилась нарастающая слабость. Лечился у «целителя» в течение 1 года.

В январе 2015 г. в тяжелом состоянии поступил в республиканскую детскую больницу (г. Симферополь) с выраженной желтухой и диагнозом вирусного гепатита.

### Результаты обследования

УЗИ органов брюшной полости: гепатоспленомегалия, диаметр *vena portae* — 12 мм.

Фиброгастродуоденоскопия: варикозное расширение вен нижней трети пищевода I–II степени.

Колоноскопия: язвенный проктосигмоидит, тотальное поражение толстой кишки.

Общий анализ крови: концентрация гемоглобина — 70 г/л, число эритроцитов — 2,8 млн, цветовой показатель — 0,9, количество лейкоцитов — 7,6 тыс., нейтрофилов — 79%, тромбоцитов — 59 тыс.

Биохимический анализ крови: концентрация общего билирубина — 78,5 мкмоль/л (прямого — 38 мкмоль/л), активность АЛТ — 2,5–3 нормы, АСТ — 1,5 нормы, ГГТ — 360 (15 норм!), ЩФ — в норме, содержание общего белка — 57 г/л, альбумина — 35,0 г/л,  $\gamma$ -глобулинов — 28,0 г/л,  $\alpha$ -фетопротеина — в норме; антинуклеарные, антимитохондриальные антитела и антитела к микросомальному антигену печени и почек не определяются, антитела против цитоплазматических антигенов нейтрофилов — 1 : 640.

Данных за вирусные гепатиты,  $\alpha_1$ -трипсиновую недостаточность, гемохроматоз, болезнь Вильсона — Коновалова не получено.

Как только на фоне начатого лечения мальчику стало лучше, родители забрали его домой.

История болезни демонстрирует фатальное течение обоих сопряженных заболеваний: ПСХ и язвенного колита, ни одно из которых не было своевременно диагностировано и пролечено.

*Сергей Р-ов, 17 лет,* наблюдался с диагнозом «Язвенный колит, ассоциированный с ПСХ (overlap-синдром?)». Из анамнеза известно, что в раннем возрасте практически не болел. С 7 лет выявлен семейный контакт с больным туберкулезом. Проводили превентивную терапию изониазидом и пиразинамидом.

В 14 лет температура тела повысилась до субфебрильной, появился учащенный стул с примесью слизи, иногда крови, похудел на 10 кг в течение 1 года. При обследовании диагностирован язвенный колит, назначен месалазин. По результатам биохимического анализа крови впервые выявлены изменения: концентрация общего билирубина — 20,0 мкмоль/л, активность АЛТ — 43,0–66,0 Ед/л, АСТ — 65,0–69,0 Ед/л, ГГТ и ЩФ — в норме. На фоне терапии месалазином в течение года отмечена положительная динамика: температура тела и характер стула нормализовались, по данным колоноскопии, язвенный колит в стадии ремиссии; содержание общего билирубина — 20,0 мкмоль/л, активность АЛТ — 40,0 Ед/л, АСТ — 32,0 Ед/л, ГГТ, ЩФ — в норме. В 16 лет (2014 г.) на фоне продолжающейся ремиссии язвенного колита отмечены изменения результатов биохимических анализов крови: явления холестаза и цитолиза (*табл. 3*).

В августе 2014 г. появилась желтуха. УЗИ обнаружило незначительное расширение внутрипеченочных желчных протоков; магнитно-резонансная холангиопанкреатография — расширение внутри- и внепеченочных протоков. Проведена эластометрия печени, диагностирован цирроз (F4). Назначена терапия: препарат УДХК (Урсосан) из расчета 10–15 мг/кг/сут; в/в ГКС в дозе 0,75 мг/кг/сут; антибактериальное лечение (ванкомицин и др.) На фоне терапии явления желтухи купированы.

В настоящее время продолжает принимать УДХК в дозе 15 мг/кг массы тела в сутки, на фоне чего у мальчика достигнута стойкая ремиссия по обоим заболеваниям.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поражение печени при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) — не случайность, а закономерно ассоциированное заболевание, наиболее часто представленное первичным склерозирующим холангитом (ПСХ). Время

Таблица 3

Динамика биохимических показателей больного Р-ва

Показатели	2012 г.		2013 г.	2014 г.			
	май	октябрь	март	январь	июль	сентябрь	декабрь
Концентрация общего билирубина, мкмоль/л	20,0	18,0	20,0	16,0	21,0	92,0	198,0
Активность аланинаминотрансферазы, Ед/л (норма: до 40)	43	66	40	83	480	1180	1590
Активность аспартатаминотрансферазы, Ед/л (норма: до 40)	65	69	32	96	430	1460	1450
Активность $\gamma$ -глутамилтрансферазы, Ед/л (норма: до 50)	норма	норма	норма	норма	70	120	150
Активность щелочной фосфатазы, Ед/л (норма: до 170)	норма	норма	норма	норма	182	–	–

возникновения и выраженность клинико-лабораторных проявлений ПСХ не совпадают с таковыми ассоциированных с ним ВЗК, поэтому необходимо взаимное целенаправленное выявление этих заболеваний.

Раннее распознавание сопутствующего, часто и длительно субклинически протекающего ПСХ судьбоносно для больных ВЗК.

Своевременно начатая пожизненная терапия препаратами урсодезоксихолевой кислоты (Урсосаном) повышает качество жизни, улучшает биохимические показатели, способствует снижению гистологической активности обоих процессов; возможно уменьшение вероятности малигнизации сопряженных заболеваний и увеличение продолжительности жизни.

## ЛИТЕРАТУРА

- Ивашкин В. Т., Буеверов А. О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. М.: М-Вести. 2001: 81–3. [Ivashkin V. T., Bueverov A. O. Autoimmunnye zabolevaniya pecheni v praktike klinitsista, M.: M-Vesti, 2001: 81–3. (in Russian)]
- Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. М.: Анахарсис; 2005: 160–6. [Leishner U. Autoimmunnye zabolevaniya pecheni i perekrestnyi sindrom. M.: Anakharsis; 2005: 160–6. (in Russian)]
- Рейзис А. Р., Никитина Т. С., Дрондина А. К., Матанина Н. В. Патогенетическая терапия вирусных гепатитов, протекающих на фоне соматической патологии у детей. Инфекционные болезни. 2004; 2(3): 45–8. [Reizis A. R., Nikitina T. S., Dronдина A. K., Matanina N. V. Patogeneticheskaya terapiya virusnykh gepatitov, protekayushchikh na fone somaticheskoi patologii u detei. Infektsionnye bolezni. 2004; 2(3): 45–8. (in Russian)]
- Deneau M., Jensen M. K., Holmen J., Book L. S., Guthery S. L. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, and overlap in Utah children: epidemiology and natural history. *Hepatology*. 2013; 58(4): 1392–400.
- Sinakos E., Samuel S., Enders F., Loftus Jr. E. V., Sandborn W. J., Lindor K. D. Inflammatory bowel disease in primary sclerosing cholangitis: a robust yet changing relationship. *Inflamm. Bowel Dis.* 2013; 19(5): 1004–9.
- Ridlon J. M., Bajaj J. S. The human gut sterolbiome: bile acid-microbiome endocrine aspects and therapeutics. *Acta Pharm. Sin. B.* 2015; 5(2): 99–105.
- Chung B. K., Hirschfield G. M. Immunogenetics in primary sclerosing cholangitis. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2017; 33(2): 93–8.
- Jansen P. L., Ghallab A., Vartak N., Reif R., Schaap F. G., Hampe J. et al. The ascending pathophysiology of cholestatic liver disease. *Hepatology*. 2017; 65(2): 722–38.
- Karlsen T. H., Schrupf E., Boberg K. M. Primary sclerosing cholangitis. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2010; 24(5): 655–66.
- Lindor K. D., Kowdley K. V., Harrison M. E.; American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2015; 110(5): 646–59.
- Bergquist A., Lindberg G., Saarinen S., Broome U. Increased prevalence of primary sclerosing cholangitis among first-degree relatives. *J. Hepatol.* 2005; 42(2): 252–6.
- Claessen M. M., Vlegaar F. P., Tytgat K. M., Siersema P. D., van Buuren H. R. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J. Hepatol.* 2009; 50(1): 158–64.
- Wisler V., Gerner R., Moschen A. R., Tilg H. Liver complications in inflammatory bowel diseases. *Dig. Dis.* 2013; 31(2): 233–8
- Tadano T., Kanoh H., Sakamoto K., Kamano T. Kinetic analysis of bile acids in the feces of colorectal cancer patients by gas chromatography-mass spectrometry. *Rinsho Byori.* 2007; 55(5): 417–27.
- Barrasa J. I., Olmo N., Lisarbe M. A., Turnay J. Bile acids in the colon, from healthy to cytotoxic molecules. *Toxicol. in Vitro.* 2013; 27(2): 964–77.
- Pardi D. S., Loftus E. V. Jr., Kremers W. K. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* 2003; 124(4): 889–93.
- Peiró-Jordán R., Krishna-Subramanian S., Hanski M. L., Lüscher-Firzloff J., Zeitz M., Hanski C. The chemopreventive agent ursodeoxycholic acid inhibits proliferation of colon carcinoma cells by suppressing c-Myc expression. *Eur. J. Cancer Prev.* 2012; 21(5): 413–22.
- Tung B. Y., Emond M. J., Haggitt R. C. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134(2): 89–95.
- Wolf J. M., Rybicki L. A., Lashner B. A. The impact of ursodeoxycholic acid on cancer, dysplasia and mortality in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Pharmacol. Ther.* 2005; 22(9): 783–8.
- Heathcote E. J. Diagnosis and management of cholestatic liver disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5(7): 776–82.
- Kelly O. B., Mroz M. S., Ward J. B., Colliva C., Scharl M., Pellicciari R. et al. Ursodeoxycholic acid attenuates colonic epithelial secretory function. *Physiol.* 2013; 591(9): 2307–18.
- Alberts D. S., Martinez M. E., Hess L. M., Einspahr J. G., Green S. B., Bhattacharyya A. K. et al. Phase III trial of ursodeoxycholic acid to prevent colorectal adenoma recurrence. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97(11): 846–53.
- Brandsaeter B., Isoniemi H., Broome U., Olausson M., Backman L., Hansen B. et al. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: predictors and consequences of hepatobiliary malignancy. *J. Hepatol.* 2004; 40(5): 815–22.
- Singh S., Khanna S., Pardi D. S., Loftus Jr. E. V., Talwalkar J. A. Effect of Ursodeoxycholic Acid use on the risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and Inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2013; 19(8): 1631–8.
- Singh S., Loftus E. V. Jr., Talwalkar J. A. Inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108(9): 1417–25. ■

Библиографическая ссылка:

Рейзис А. Р., Борзакова С. Н. Хронические воспалительные заболевания кишечника и первичный склерозирующий холангит: уникальное двуединство // Доктор.Ру. 2017. № 12 (141). С. 24–29.

Citation format for this article:

Reizis A. R., Borzakova S. N. Chronic Inflammatory Bowel Disease and Primary Sclerosing Cholangitis: a Unique Duality. *Doctor.Ru.* 2017; 12(141): 24–29.