

Склерозирующий холангит и воспалительные заболевания кишечника: что первично?

А.В. Никитин¹, Г.В. Волынец²

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: which comes first?

A.V. Nikitin¹, G.V. Volynets²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Склерозирующий холангит — одно из самых частых гепатологических внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника. Цель данного обзора — обсуждение фенотипа сочетания склерозирующего холангита и воспалительного заболевания кишечника. Представлены теории этиопатогенеза склерозирующего холангита при воспалительных заболеваниях кишечника, а также некоторые особенности фенотипа как смешанных, так и моногенных форм заболеваний.

Склерозирующий холангит в сочетании с воспалительным заболеванием кишечника обычно ассоциируется с панколитом, однако эндоскопически визуализируемая активность воспалительных заболеваний кишечника в этих случаях значительно ниже, а клинические симптомы менее выражены. Установлено, что существует повышенный риск развития злокачественных новообразований при сочетании склерозирующего холангита с воспалительным заболеванием кишечника. Подчеркивается, что механизмы формирования воспалительного заболевания кишечника в сочетании со склерозирующим холангитом остаются недостаточно изученными, хотя выявлено, что на развитие этой патологии влияют лимфоцитарная перекрестная реактивность, aberrantное распознавание микробиотических эпитопов и дисбаланс микробиоты кишечника. Новые биологические агенты, нацеленные на коррекцию взаимодействия между иммунной системой и органами-мишенями, могут обеспечить новые способы лечения склерозирующего холангита, сочетанного с воспалительным заболеванием кишечника.

Ключевые слова: дети, склерозирующий холангит, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит.

Для цитирования: Никитин А.В., Волынец Г.В. Склерозирующий холангит и воспалительные заболевания кишечника: что первично? Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(1): 39–46. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-39-46

Sclerosing cholangitis is one of the most common hepatologic extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. The article discusses the phenotype of the combination of sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. The authors present their theories of the etiopathogenesis of sclerosing cholangitis in patients with inflammatory bowel disease, as well as some features of the phenotype of both mixed and monogenic forms of diseases.

Sclerosing cholangitis in combination with inflammatory bowel disease is commonly associated with pancolitis, but the endoscopically visualized activity of inflammatory bowel diseases is significantly lower and clinical symptoms are less pronounced. The authors have established that the patients with the combination of sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease are at the increased risk of developing malignant neoplasms. The formation mechanisms of a combination of inflammatory bowel disease and sclerosing cholangitis remain poorly understood, although this pathology is influenced by lymphocytic cross-reactivity, aberrant recognition of microbiotic epitopes and intestinal microbiota imbalance. New biological agents aimed at correcting the interaction between the immune system and target organs may provide new ways of treatment for sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease.

Key words: children, sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis.

For citation: Nikitin A.V., Volynets G.V. Sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: which comes first? Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2021; 66:(1): 39–46 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-39-46

Склерозирующий холангит — это одно из самых частых гепатологических внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника.

© Никитин А.В., Волынец Г.В., 2021

Адрес для корреспонденции: Никитин Артем Вячеславович — к.м.н., асс. кафедры гастроэнтерологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ст. науч. сотр. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-8837-9243

e-mail: artem_i_am@mail.ru

Волынец Галина Васильевна — д.м.н., рук. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-5413-9599

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Установлено, что примерно у 70% пациентов со склерозирующим холангитом имеется воспалительное заболевание кишечника, чаще всего язвенный колит [1]. И наоборот, приблизительно у 5% пациентов с язвенным колитом диагностируется склерозирующий холангит [2]. Стоит отметить, что число пациентов со склерозирующим холангитом, у которых имеется воспаление кишечника, в Японии и Сингапуре составляет 20–32% от всех пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, в то время как в Северной Америке и Европе достигает 60–80% [3–6].

В настоящее время механизмы развития склерозирующего холангита недостаточно изучены. Лечение

пациентов со склерозирующим холангитом, сочетающимся с воспалительным заболеванием кишечника, отличается от терапевтических стратегий у пациентов с изолированными формами этих заболеваний. Несмотря на практические рекомендации по ведению склерозирующего холангита и воспалительных заболеваний кишечника, для фенотипа, сочетающего указанные заболевания, недостаточно сведений, чтобы дать твердые, основанные на фактических данных, рекомендации по ведению пациентов. Это имеет особое значение в связи с повышенным риском малигнизации у таких больных [6–9].

Цель данного обзора — обсуждение фенотипа склерозирующего холангита при воспалительном заболевании кишечника.

Характерные особенности воспалительных заболеваний кишечника, ассоциированных со склерозирующим холангитом

В 1965 г. M.P. Smith и R.H. Loe [10] впервые описали взаимосвязь между склерозирующим холангитом и воспалительными заболеваниями кишечника. С тех пор в исследованиях популяционных когорт и путем метаанализа были изучены точная распространенность и последствия склерозирующего холангита при воспалительном заболевании кишечника.

Комбинация склерозирующий холангит–воспалительное заболевание кишечника описано как заболевание, характеризующееся повышенным риском развития колоректального рака и относительно спокойным течением колита [11, 12]. В нескольких исследованиях отмечается, что пациентам со склерозирующим холангитом и воспалительным заболеванием кишечника требуется меньше курсов глюкокортикоидов и госпитализаций, чем пациентам с изолированным воспалительным заболеванием кишечника [13, 14].

Эпидемиология

На основе данных о населении из метаанализа 2017 г. распространенность воспалительных заболеваний кишечника в экономически развитых странах оценивается в 0,3% [15]. Всемирная распространенность склерозирующего холангита в сочетании с воспалительным заболеванием кишечника определяется на уровне 0,024%, в то же время точная оценка остается неизвестной из-за различий диагностических критериев [16]. Первичная заболеваемость склерозирующим холангитом варьирует от 0 до 1,3 на 100 тыс. жителей/год, а распространенность — от 0 до 16,2 на 100 тыс. жителей [17].

Имеются ограниченные данные о распространенности склерозирующего холангита в сочетании с воспалительным заболеванием кишечника среди населения центральной и южной Европы. Согласно экстраполяции данных распространенность этого заболевания в Венгрии составляет 0,041% [18, 19].

Указывается, что распространенность воспалительных заболеваний кишечника ниже в южной Европе, особенно в Северо-Западной Греции [20]. Показано, что риск развития склерозирующего холангита у мужчин в 2 раза выше, чем у женщин [21].

Патогенез

В настоящее время в патогенезе склерозирующего холангита рассматривается несколько теорий [22].

1. **Аутоантитела.** Аутоантитела служат классическим биомаркером, связанным как со склерозирующим холангитом, так и с воспалительным заболеванием кишечника. Перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (pANCA) — один из таких маркеров, классически связанных с обоими указанными заболеваниями. Частота выявления этих аутоантител в сыворотке пациентов со склерозирующим холангитом в отсутствие воспалительного заболевания кишечника составляет 25–77%, при склерозирующем холангите в сочетании с воспалительным заболеванием кишечника — 23–88% [23]. Мишенями pANCA при склерозирующем холангите служат как лактоферрин, так и тубулин-бета-изотоп 5, тогда как при язвенном колите мишенью служит ядерный гистон, что указывает на различную роль этого антитела в патогенезе обоих заболеваний [24–26].

Была изучена высота экспрессии определенного изотипа подклассов иммуноглобулина G (IgG) pANCA при склерозирующем холангите и язвенном колите. S.R. Targan и соавт. [27] обнаружили, что при склерозирующем холангите преобладают подтипы pANCA IgG1 и IgG3, в то время как F. Seibold и соавт. [28] отметили, что при язвенном колите преобладает IgG1. Он не является уникальным для склерозирующего холангита и язвенного колита — он экспрессируется и при аутоиммунном гепатите [27]. C. Roozendaal и соавт. [24] обнаружили, что у пациентов со склерозирующим холангитом наличие pANCA было связано со снижением уровня сывороточного альбумина и увеличением активности щелочной фосфатазы; это наводит на мысль о более высокой активности заболевания. Дополнительные исследования демонстрируют более высокую частоту рецидивов у pANCA-положительных пациентов с язвенным колитом по сравнению с контрольной группой, что потенциально указывает на прогностическую роль этих аутоантител [29]. Наличие pANCA при болезни Крона ассоциируется с клиническим фенотипом, напоминающим язвенный колит, и является прогностическим признаком тяжелого заболевания в 5-летний период после установления диагноза [30, 31].

2. **Генетические факторы.** Генетические исследования выявили более 150 участков ДНК, представляющих интерес в локусах, ассоциирующихся с воспалительными заболеваниями кишечника, общих для язвенного колита и болезни Крона, в то время как в других иссле-

дованиях выявлено 9 локусов, связанных с развитием склерозирующего холангита [32, 33].

3. *Желчные кислоты*. Изучен компонент взаимодействия желчных кислот и микробиома при воспалительных заболеваниях кишечника и показаны данные, свидетельствующие, что некоторые продукты желчных кислот, обнаруживающиеся у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в результате дисбаланса кишечной микробиоты, дают потенциальный про-воспалительный эффект [34]. Вторичные желчные кислоты считаются противовоспалительными по природе, так как в исследованиях *in vitro* показано, что они ингибируют высвобождение фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкина (IL)-1B и IL-6 из макрофагов [35, 36]. Было обнаружено, что вторичные желчные кислоты, например литохолевая кислота, оказывают дозозависимый противовоспалительный эффект [34]. Установлено, что концентрация вторичных желчных кислот в кале была обратно пропорциональна активности воспалительных заболеваний кишечника: отмечены их высокие концентрации в кале в контрольной группе и низкие — у пациентов с активным воспалительным заболеванием кишечника [34]. Неизвестно, вызывает ли воспаление желчных протоков дисбаланс кишечной микробиоты, приводящий к снижению образования вторичных желчных кислот, или сами вторичные желчные кислоты дают противовоспалительный эффект *in vivo*. По-видимому, существует сильная связь между концентрацией вторичных желчных кислот и воспалением. Показано, что диета, обогащенная вторичной желчной кислотой (дезоксихолевой), вызывает образование опухоли толстой кишки у мышей [37]. Кроме того, обсуждается мнение о том, что желчные кислоты могут вызывать повреждение ДНК *in vitro* [38].

Появился особый интерес к значению желчных кислот в прогрессировании воспалительных заболеваний кишечника и склерозирующего холангита, ассоциированного с этими заболеваниями. В 2018 г. исследование у 30 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (15 с сопутствующим склерозирующим холангитом) выявило отрицательную корреляцию между концентрацией в кале вторичных желчных кислот и эндоскопически визуализируемой активностью заболевания. Было показано также, что между концентрациями вторичных желчных кислот в подгруппах с сочетанным склерозирующим холангитом и воспалительным заболеванием кишечника и с воспалительными заболеваниями кишечника значительных различий не было [39].

4. *Теория «самонаведения лимфоцитов»*. Теории, направленные на установление иммунологических связей между двумя заболеваниями, были предложены совсем недавно. Первая из этих гипотез пред-

полагает, что лимфоциты слизистой оболочки кишечника активируются у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [40]. Клинически эта теория подтверждается наблюдением, показывающим, что склерозирующий холангит может развиваться после тотальной колэктомии у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника и что степень заболевания печени мало коррелирует с активностью воспалительного процесса в кишечнике [41, 42]. В этом семействе молекул адгезии наиболее широко признан продукт гена *ITGB7* (бета-субъединица интегрин $\alpha 4\beta 7$), также известный как молекула 1 патч-адгезии лимфоцитов островков Лейера. Моноклональное антитело $\alpha 4\beta 7$ (ведолизумаб) было одобрено для лечения воспалительных заболеваний кишечника. Было выдвинуто предположение, что, поскольку лимфоциты $\alpha 4\beta 7+$ проникают в печень при склерозирующем холангите, моноклональное антитело для этой молекулы интегрин может потенциально оказывать противовоспалительное действие в печени. В. Christensen и соавт. [43] обнаружили, что, хотя клиническая активность заболевания кишечника значительно снизилась после лечения ведолизумабом, к сожалению, биохимическая активность заболевания печени и показатель риска склерозирующего холангита по Майо значительно не изменились у пациентов со склерозирующим холангитом, сочетающимся с воспалительным заболеванием кишечника.

5. *Модель «протекающей кишки»*. Хроническое воспаление в кишечнике вызывает повышенную проницаемость слизистой оболочки. Это делает его восприимчивым к транслокации бактерий и бактериальных продуктов, которые проникают в энтерогепатическую циркуляцию и приводят к воспалению печени [44]. На моделях крыс показано, что посредством энтерогепатического кровообращения грамотрицательные и анаэробные бактериальные компоненты, такие как полисахариды пептидогликаны или хемотаксические пептиды вызывают поражение печени, напоминающее склерозирующий холангит [45].

6. *Кишечный дисбиоз*. Исследования, направленные на выявление расхождений между кишечным микробиомом, отметили увеличение родов *Escherichia*, *Fusobacterium*, *Ruminococcus* и *Megaspora* у пациентов со склерозирующим холангитом и воспалительным заболеванием кишечника. Эти же исследования показали также, что другие микроорганизмы, в том числе *Prevotella*, *Roseburia*, *Dorea*, *Blautia* и *Bacterioides*, были представлены меньшей популяцией [39, 46–48]. Установлено, что увеличение количества *Veillonella* было связано с более тяжелым течением склерозирующего холангита и чаще встречалось у пациентов, которые перенесли ортотопическую трансплантацию печени [47]. Выявлено, что род *Veillonella* также вовлечен в патогенез таких фиброзных состояний, как цирроз и фиброз легких [49–51].

Склерозирующий холангит и язвенный колит

Среди всех пациентов, у которых склерозирующий холангит сочетался с воспалительным заболеванием кишечника, язвенный колит встречается приблизительно у 80%, болезнь Крона и недифференцированный колит – по 10% [12]. Поэтому в большинстве исследований сравниваются клиническое течение и риск развития злокачественных новообразований при сочетании склерозирующего холангита с воспалительными заболеваниями кишечника и при изолированном язвенном колите. Клиническая картина и течение склерозирующего холангита в сочетании с воспалительным заболеванием кишечника варьируют. Колит в этом случае имеет тенденцию к более мягкому течению, характерно отсутствие эндоскопической активности у пациентов с гистологически активным колитом [1].

Аналогично холангит может протекать бессимптомно у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. По этой причине современные рекомендации включают скрининговое обследование пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника для выявления склерозирующего холангита и требуют проведения функциональных проб печени ежегодно, независимо от наличия или отсутствия симптомов ее поражения. Важно отметить, что этот же интервал между скрининговыми обследованиями для оценки функции печени рекомендуется у пациентов с язвенным колитом, перенесших колэктомию, поскольку они по-прежнему подвержены повышенному риску развития склерозирующего холангита по сравнению с общей популяцией. Если обнаруживаются лабораторные изменения, характерные для холестатического поражения печени, то показано визуализирующие исследования – холангиография [52]. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография предпочтительнее

эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, так как имеет хорошую диагностическую точность и не связана с рисками, которые влечет за собой эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография [53]. Как и при обычном скрининге для выявления патологии печени, проводимом при воспалительных заболеваниях кишечника, пациенты со склерозирующим холангитом должны быть обследованы для исключения воспалительных заболеваний кишечника при первоначальном установлении диагноза, в том числе необходима диагностическая колоноскопия с поэтажной биопсией из подвздошной и всех отделов ободочной кишки [1]. На рисунке представлен алгоритм диагностики и мониторинга пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и склерозирующим холангитом [42, 52–56].

Большинство данных указывает на то, что дебют воспалительного заболевания кишечника обычно опережает клинические проявления склерозирующего холангита на 10 лет [57]. Показано увеличение частоты возникновения склерозирующего холангита после колэктомии у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника [58]. В ряде случаев воспалительное заболевание кишечника появляется через много лет после установления диагноза склерозирующего холангита или даже после ортотопической трансплантации печени [59]. Учитывая эту диссоциацию, клиницисты должны сохранять бдительность в отношении комбинации склерозирующего холангита с воспалительным заболеванием кишечника у пациентов с установленным склерозирующим холангитом или воспалительным заболеванием кишечника.

Многочисленные исследования продемонстрировали повышенную частоту развития панколита у пациентов со склерозирующим холангитом-язвен-

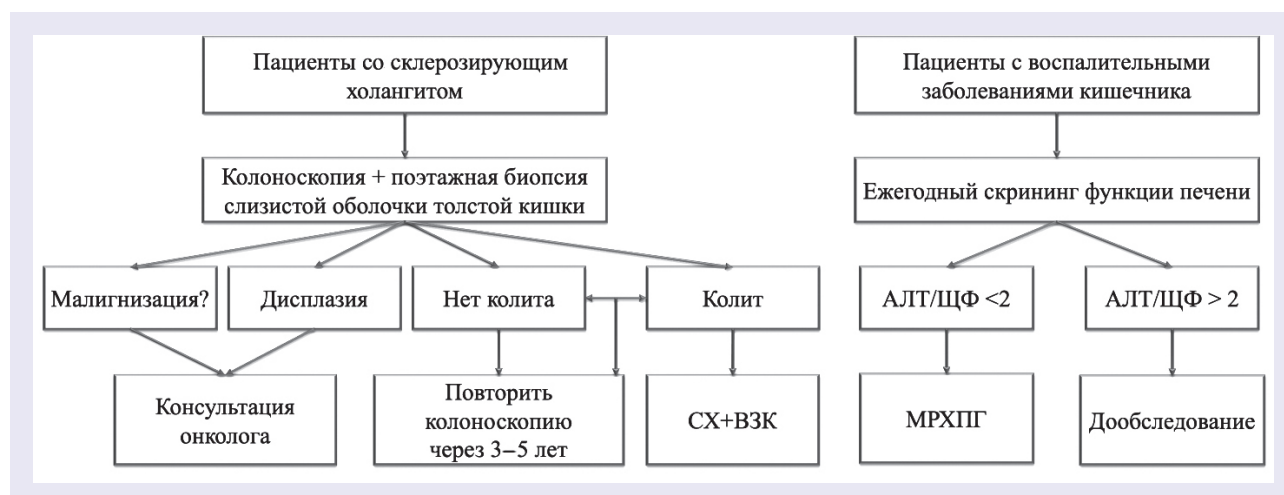


Рисунок. Алгоритм диагностики склерозирующего холангита в сочетании с воспалительным заболеванием кишечника [42, 52–56]. Составлено авторами.

СХ + ВЗК – склерозирующий холангит с воспалительными заболеваниями кишечника; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография.

Figur. The diagnostic algorithm SC–IBD [42, 52–56].

ным колитом по сравнению с больными, имеющими только язвенный колит [12, 60–63]. В исследовании с участием почти 400 пациентов К. Boonstra и соавт. [61] сообщили, что у 94% таковых со склерозирующим холангитом и язвенным колитом диагностирован панколит по сравнению с 62% в группе страдающих только язвенным колитом ($p < 0,001$).

Склерозирующий холангит и болезнь Крона

Фенотип склерозирующего холангита в сочетании с болезнью Крона значительно отличается от такового при классическом течении болезни Крона. В частности, изолированное вовлечение подвздошной кишки при склерозирующем холангите–болезни Крона встречается редко – в 2–5% случаев по сравнению с 30% при типичном течении болезни Крона [61, 62, 64, 65]. Таким образом, распространенность колита и илеоколита при склерозирующем холангите и болезни Крона выше, чем при изолированной болезни Крона [18].

По сообщениям ряда авторов, имеются данные о распространенности фенотипов воспалительного заболевания кишечника (см. таблицу).

Особенности склерозирующего холангита при воспалительных заболеваниях кишечника

Сочетание со склерозирующим холангитом придает специфику фенотипу воспалительного заболевания кишечника. Морфологическое исследование не выявило существенных различий по степени выраженности перидуктального фиброза, перидуктального воспаления, портального отека или фиброза у пациентов со склерозирующим холангитом и склерозирующим холангитом в сочетании с язвенным колитом [55]. Клинически исходы склерозирующего холангита, включая выживаемость без трансплантата, частоту развития цирроза и смертность, досто-

верно не различаются у пациентов со склерозирующим холангитом с воспалительным заболеванием кишечника и без такового [59]. В ряде исследований получены более высокие показатели заболеваемости и смертности вследствие патологии печени у пациентов со склерозирующим холангитом и язвенным колитом по сравнению с больными склерозирующим холангитом или склерозирующим холангитом с болезнью Крона [59, 60].

Исследования взаимосвязи активности воспалительного заболевания кишечника и исходов склерозирующего холангита показали, что колэктомия, в частности, была вмешательством, которое влияло на активность заболевания печени. С. Nordenvall и соавт. [58] при обследовании более чем 200 пациентов обнаружили, что ранняя колэктомия, даже до установления диагноза склерозирующего холангита, была связана со снижением риска трансплантации печени и смертности. Кроме того, L. Lindström и соавт. [59] обнаружили, что пациенты со склерозирующим холангитом в сочетании с воспалительным заболеванием кишечника, которым была проведена колэктомия до трансплантации печени, имели меньший риск рецидива склерозирующего холангита.

Заключение

Характеристики фенотипа склерозирующего холангита в сочетании с воспалительным заболеванием кишечника клинически значимы, поскольку помогают как в диагностике, так и в лечении пациентов. Склерозирующий холангит в сочетании с воспалительным заболеванием кишечника обычно ассоциируется с панколитом; эндоскопически визуализируемая активность воспалительных заболеваний кишечника значительно ниже, а клинические симптомы менее выражены. Существует повышенный риск развития злокачественных новообразований

Таблица. Особенности фенотипов склерозирующего холангита, сочетающегося с воспалительным заболеванием кишечника, и изолированных язвенного колита и болезни Крона [14, 61, 62, 64]

Table. Features of the phenotypes of sclerosing cholangitis, combined with inflammatory bowel disease, and isolated ulcerative colitis and Crohn's disease [14, 61, 62, 64]

Поражение ЖКТ	Частота выявления, %	
	склерозирующий холангит + язвенный колит	язвенный колит
Панколит	64,7	47,5
Дистальный колит	18,8	39,6
Проктит	1–5,5	5–38
Склерозирующий холангит + болезнь Крона	Болезнь Крона	
Колит	36,8	82,1
Илеоколит	21,8	57,9
Илеит	2	5%
Верхний отдел ЖКТ	Менее 1	Менее 1
Прямая кишка	Менее 1	Менее 1

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

при сочетании склерозирующего холангита с воспалительным заболеванием кишечника. Клиницисты должны сохранять бдительность в отношении злокачественных новообразований у таких пациентов.

Хотя в понимании этого заболевания произошли интересные события, патогенетические звенья остаются недостаточно изученными. В настоящее время считается, что на заболевание влияют лимфоцитар-

ная перекрестная реактивность, аберрантное распознавание микробиотических эпитопов и дисбаланс микробиоты кишечника. Новые биологические агенты, нацеленные на коррекцию взаимодействия между иммунной системой и органами-мишенями, могут обеспечить новые способы лечения склерозирующего холангита, сочетанного с воспалительным заболеванием кишечника.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. de Vries A.B., Janse M., Blokzijl H., Weersma R.K. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21(6): 1956–1971. DOI: 10.3748/wjg.v21.i6.1956
2. Rasmussen H.H., Fallingborg J.F., Mortensen P.B., Vyberg M., Tage-Jensen U., Rasmussen S.N. Hepatobiliary dysfunction and primary sclerosing cholangitis in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32(6): 604–610. DOI: 10.3109/00365529709025107
3. Takikawa H., Takamori Y., Tanaka A., Kurihara H., Nakanuma Y. Analysis of 388 cases of primary sclerosing cholangitis in Japan; Presence of a subgroup without pancreatic involvement in older patients. *Hepatol Res* 2004; 29(3): 153–159. DOI: 10.1016/j.hepres.2004.03.006
4. Ang T.L., Fock K.M., Ng T.M., Teo E.K., Chua T.S., Tan J.Y. Clinical profile of primary sclerosing cholangitis in Singapore. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17(8): 908–913. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2002.02835.x
5. Nakazawa T., Naitoh I., Hayashi K., Sano H., Miyabe K., Shimizu S. et al. Inflammatory bowel disease of primary sclerosing cholangitis: a distinct entity? *World J Gastroenterol* 2014; 20(12): 3245–3254. DOI: 10.3748/wjg.v20.i12.3245
6. Eaton J.E., Talwalkar J.A., Lazaridis K.N., Gores G.J., Lindor K.D. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterol* 2013; 145(3): 521–536. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.06.052
7. Kornfeld D., Ekblom A., Ihre T. Is there an excess risk for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis and concomitant primary sclerosing cholangitis? A population-based study. *Gut* 1997; 41(4): 522–525. DOI: 10.1136/gut.41.4.522
8. Soetikno R.M., Lin O.S., Heidenreich P.A., Young H.S., Blackstone M.O. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56(1): 48–54. DOI: 10.1067/mge.2002.125367
9. Zheng H.H., Jiang X.L. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis of 16 observational studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28(4): 383–390. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000576
10. Smith M.P., Loe R.H. Sclerosing cholangitis; review of recent case reports and associated diseases and four new cases. *Am J Surg* 1965; 110: 239–246. DOI: 10.1016/0002-9610(65)90018-8
11. Loftus E.V., Sandborn W.J., Tremaine W.J., Mahoney D.W., Zinsmeister A.R., Offord K.P. et al. Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterol* 1996; 110(2): 432–440. DOI: 10.1053/gast.1996.v110.pm8566590
12. Loftus E.V. Jr., Harewood G.C., Loftus C.G., Tremaine W.J., Harmsen W.S., Zinsmeister A.R. et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005; 54(1): 91–96. DOI: 10.1136/gut.2004.046615
13. Shah S.C., Ten Hove J.R., Castaneda D., Palmela C., Mooiweer E., Colombel J.F. et al. High Risk of Advanced Colorectal Neoplasia in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis Associated With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16(7): 1106–1113.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.01.023
14. Sano H., Nakazawa T., Ando T., Hayashi K., Naitoh I., Okumura F. et al. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18(2): 154–161. DOI: 10.1007/s00534-010-0319-8
15. Ngu J.H., Gearry R.B., Wright A.J., Stedman C.A. Inflammatory bowel disease is associated with poor outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(12): 1092–1097; quiz e135. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.08.027
16. Lunder A.K., Hov J.R., Borthne A., Gleditsch J., Johannesen G., Tveit K. et al. Prevalence of Sclerosing Cholangitis Detected by Magnetic Resonance Cholangiography in Patients With Long-term Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol* 2016; 151(4): 660–669.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.06.021
17. Chapman R., Fevery J., Kalloo A., Nagorney D.M., Boberg K.M., Shneider B. et al. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatol* 2010; 51(2): 660–678. DOI: 10.1002/hep.23294
18. Lakatos L., Kiss L.S., David G., Pandur T., Erdelyi Z., Mester G. et al. Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002–2006. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(12): 2558–2565. DOI: 10.1002/ibd.21607
19. Burisch J., Jess T., Martinato M., Lakatos P.L. ECCO-EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis* 2013; 7(4): 322–337. DOI: 10.1016/j.crohns.2013.01.010
20. Katsanos K.H., Stamou P., Tatsioni A., Tsianos V.E., Zoumbas S., Kavvadia S. et al. Northwest Greece IBD Study Group. Prevalence of inflammatory bowel disease related dysplasia and cancer in 1500 colonoscopies from a referral center in northwestern Greece. *J Crohns Colitis* 2011; 5(1): 19–23. DOI: 10.1016/j.crohns.2010.09.001
21. Lazaridis K.N., LaRusso N.F. Primary Sclerosing Cholangitis. *New Engl J Med* 2016; 375(12): 1161–1170. DOI: 10.1056/NEJMr1506330
22. Lazaridis K.N., LaRusso N.F. The Cholangiopathies. *Mayo Clin Proc* 2015; 90(6): 791–800. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.03.017
23. Hov J.R., Boberg K.M., Karlsen T.H. Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14(24): 3781–3791. DOI: 10.3748/wjg.14.3781
24. Roozendaal C., de Jong M.A., van den Berg A.P., van Wijk R.T., Limburg P.C., Kallenberg C.G. Clinical significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in autoimmune liver diseases. *J Hepatol* 2000; 32(5): 734–741. DOI: 10.1016/S0168-8278(00)80241-x

25. Terjung B., Spengler U., Sauerbruch T., Worman H.J. Atypical p-ANCA in IBD and hepatobiliary disorders react with a 50-kilodalton nuclear envelope protein of neutrophils and myeloid cell lines. *Gastroenterol* 2000; 119(2): 310–322. DOI: 10.1053/gast.2000.9366
26. Mitsuyama K., Niwa M., Takedatsu H., Yamasaki H., Kuwaki K., Yoshioka S. et al. Antibody markers in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2016; 22(3): 1304–1310. DOI: 10.3748/wjg.v22.i3.1304
27. Targan S.R., Landers C., Vidrich A., Czaja A.J. High-titer antineutrophil cytoplasmic antibodies in type-I autoimmune hepatitis. *Gastroenterol* 1995; 108(4): 1159–1166. DOI: 10.1016/0016-5085(95)90215-5
28. Seibold F., Weber P., Schöning A., Mörk H., Goppel S., Scheurle M. Neutrophil antibodies (pANCA) in chronic liver disease and inflammatory bowel disease: do they react with different antigens? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8(11): 1095–1100. DOI: 10.1097/00042737-199611000-00012
29. Høie O., Aamodt G., Vermeire S., Bernklev T., Odes S., Wolters F.L. et al. European Collaborative study group of Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). Serological markers are associated with disease course in ulcerative colitis. A study in an unselected population-based cohort followed for 10 years. *J Crohns Colitis* 2008; 2(2): 114–122. DOI: 10.1016/j.crohns.2007.10.001
30. Ruemmele F.M., Targan S.R., Levy G., Dubinsky M., Braun J., Seidman E.G. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 1998; 115(4): 822–829. DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70252-5
31. Loly C., Belaiche J., Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43(8): 948–954. DOI: 10.1080/00365520801957149
32. Jostins L., Ripke S., Weersma R.K., Duerr R.H., McGovern D.P., Hui K.Y. et al. International IBD Genetics Consortium (IIB-DGC) Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491(7422): 119–124. DOI: 10.1038/nature11582
33. Liu J.Z., van Sommeren S., Huang H., Ng S.C., Alberts R., Takahashi A. et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet* 2015; 47(9): 979–986. DOI: 10.1038/ng.3359
34. Duboc H., Rajca S., Rainteau D., Benarous D., Maubert M.A., Quervain E. et al. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut* 2013; 62(4): 531–539. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302578
35. Greve J.W., Gouma D.J., Buurman W.A. Bile acids inhibit endotoxin-induced release of tumor necrosis factor by monocytes: an in vitro study. *Hepatology* 1989; 10(4): 454–458. DOI: 10.1002/hep.1840100409
36. Calmus Y., Guechot J., Podelvin P., Bonnefis M.T., Giboudeau J., Poupon R. Differential effects of chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids on interleukin 1, interleukin 6 and tumor necrosis factor- α production by monocytes. *Hepatology* 1992; 16(3): 719–723. DOI: 10.1002/hep.1840160317
37. Bernstein C., Holubec H., Bhattacharyya A.K., Nguyen H., Payne C.M., Zaitlin B. et al. Carcinogenicity of deoxycholate, a secondary bile acid. *Arch Toxicol* 2011; 85(8): 863–871. DOI: 10.1007/s00204-011-0648-7
38. Bernstein H., Bernstein C., Payne C.M., Dvorakova K., Garewal H. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers. *Mutat Res* 2005; 589(1): 47–65. DOI: 10.1016/j.mrrev.2004.08.001
39. Torres J., Palmela C., Brito H., Bao X., Ruiqi H., Moura-Santos P. et al. The gut microbiota, bile acids and their correlation in primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease. *United Eur Gastroenterol J* 2018; 6(1): 112–122. DOI: 10.1177/2050640617708953
40. Tsaitas C., Semertzidou A., Sinakos E. Update on inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *World J Hepatol* 2014; 6(4): 178–187. DOI: 10.4254/wjh.v6.i4.178
41. Chapman R., Cullen S. Etiopathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14(21): 3350–3359. DOI: 10.3748/wjg.14.3350
42. Chapman R., Fevery J., Kalloo A., Nagorney D.M., Boberg K.M., Shneider B. et al. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51(2): 660–678. DOI: 10.1002/hep.23294
43. Christensen B., Micic D., Gibson P.R., Yarur A., Bellaguarda E., Corsello P. et al. Vedolizumab in patients with concurrent primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease does not improve liver biochemistry but is safe and effective for the bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47(6): 753–762. DOI: 10.1111/apt.14525
44. Cesaro C., Tiso A., Del Prete A., Cariello R., Tuccillo C., Cotticelli G. et al. Gut microbiota and probiotics in chronic liver diseases. *Dig Liver Dis* 2011; 43(6): 431–438. DOI: 10.1016/j.dld.2010.10.015
45. Yamada S., Ishii M., Liang L.S., Yamamoto T., Toyota T. Small duct cholangitis induced by N-formyl L-methionine L-leucine L-tyrosine in rats. *J Gastroenterol* 1994; 29(5): 631–636. DOI: 10.1007/bf02365447
46. Quraishi M.N., Sergeant M., Kay G., Iqbal T., Chan J., Constantinidou C. et al. The gut-adherent microbiota of PSC-IBD is distinct to that of IBD. *Gut* 2017; 66(2): 386–388. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311915
47. Kummen M., Holm K., Anmarkrud J.A., Nygrd S., Vesterhus M., Høivik M.L. et al. The gut microbial profile in patients with primary sclerosing cholangitis is distinct from patients with ulcerative colitis without biliary disease and healthy controls. *Gut* 2017; 66(4): 611–619. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310500
48. Palmela C., Peerani F., Castaneda D., Torres J., Itzkowitz S.H. Inflammatory Bowel Disease and Primary Sclerosing Cholangitis: A Review of the Phenotype and Associated Specific Features. *Gut Liver* 2018; 12(1): 17–29. DOI: 10.5009/gnl16510
49. Lv L.X., Fang D.Q., Shi D., Chen D.Y., Yan R., Zhu Y.X. et al. Alterations and correlations of the gut microbiome, metabolism and immunity in patients with primary biliary cirrhosis. *Environ Microbiol* 2016; 18(7): 2272–2286. DOI: 10.1111/1462-2920.13401
50. Chen Y., Ji F., Guo J., Shi D., Li L. Dysbiosis of small intestinal microbiota in liver cirrhosis and its association with etiology. *Sci Rep* 2016; 6: 34055. DOI: 10.1038/srep34055
51. Wei X., Yan X., Zou D., Yang Z., Wang X., Liu W. et al. Abnormal fecal microbiota community and functions in patients with hepatitis B liver cirrhosis as revealed by a metagenomic approach. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 175. DOI: 10.1186/1471-230X-13-175
52. Chalasani N.P., Hayashi P.H., Bonkovsky H.L., Navarro V.J., Lee W.M., Fontana R.J. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(7): 950–966; quiz 967. DOI: 10.1038/ajg.2014.131
53. Dave M., Elmunzer B.J., Dwamena B.A., Higgins P.D. Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. *Radiol* 2010; 256(2): 387–396. DOI: 10.1148/radiol.10091953
54. Harbord M., Annesse V., Vavricka S.R., Allez M., Barreiro-de Acosta M., Boberg K.M. et al. European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10(3): 239–254. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv213

55. Aabakken L., Karlsen T.H., Albert J., Arvanitakis M., Chazouilleres O., Dumonceau J.M. et al. 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. *Endoscopy* 2017; 49(6): 588–608. DOI: 10.1055/s-0043-107029
56. 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): 646–659; quiz 660. DOI: 10.1038/ajg.2015.112
57. Sørensen J., Nielsen O.H., Andersson M., Ainsworth M.A., Ytting H., Bèlard E. et al. Inflammatory bowel disease with primary sclerosing cholangitis: A Danish population-based cohort study 1977–2011. *Liver Int* 2018; 38(3): 532–541. DOI: 10.1111/liv.13548
58. Nordenvall C., Olén O., Nilsson P.J., von Seth E., Ekblom A., Bottai M. et al. Colectomy prior to diagnosis of primary sclerosing cholangitis is associated with improved prognosis in a nationwide cohort study of 2594 PSC-IBD patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47(2): 238–245. DOI: 10.1111/apt.14393
59. Riley T.R., Schoen R.E., Lee R.G., Rakela J. A case series of transplant recipients who despite immunosuppression developed inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(2): 279–282.
60. Joo M., Abreu-e-Lima P., Farraye F., Smith T., Swaroop P., Gardner L. et al. Pathologic features of ulcerative colitis in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study. *Am J Surg Pathol* 2009; 33(6): 854–862. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318196d018
61. Boonstra K., van Erpecum K.J., van Nieuwkerk K.M., Drenth J.P., Poen A.C., Witteman B.J. et al. Primary sclerosing cholangitis is associated with a distinct phenotype of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(12): 2270–2276. DOI: 10.1002/ibd.22938
62. Lindström L., Lapidus A., Ost A., Bergquist A. Increased risk of colorectal cancer and dysplasia in patients with Crohn's colitis and primary sclerosing cholangitis. *Dis Colon Rectum* 2011; 54(11): 1392–1397. DOI: 10.1097/DCR.0b013e31822bbcc1
63. Shah S.C., Ten Hove J.R., Castaneda D., Palmela C., Mooiweer E., Colombel J.F. et al. High Risk of Advanced Colorectal Neoplasia in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis Associated With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16(7): 1106–1113.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.01.023
64. Halliday J.S., Djordjevic J., Lust M., Culver E.L., Braden B., Travis S.P. et al. A unique clinical phenotype of primary sclerosing cholangitis associated with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2012; 6(2): 174–181. DOI: 10.1016/j.crohns.2011.07.015
65. Freeman H.J. Application of the Montreal classification for Crohn's disease to a single clinician database of 1015 patients. *Can J Gastroenterol* 2007; 21(6): 363–366. DOI: 10.1155/2007/951526

Поступила: 05.06.20

Received on: 2020.06.05

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.