

# Первичный склерозирующий холангит: обзор рекомендаций по диагностике и лечению заболевания

К.Л.Райхельсон<sup>✉</sup>, Е.В.Пазенко, Н.В.Марченко

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». 190034, Санкт-Петербург, Университетская наб. д. 7/9  
<sup>✉</sup>kraikhelson@mail.ru.

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) – хроническое прогрессирующее холестатическое заболевание печени неизвестной этиологии. В последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости ПСХ. При этом данная нозологическая форма плохо известна практикующим врачам. За последние 10 лет ведущие гепатологические ассоциации разработали или обновили уже существующие рекомендации по ПСХ, что во многом позволило стандартизировать подходы к диагностике и лечению заболевания. Однако в понимании данной нозологии остается больше нерешенных вопросов, чем ответов. Наиболее остро стоят вопросы первичной диагностики и лечения заболевания. Целью обзора явилось обобщение современных и перспективных представлений по диагностике и лечению заболевания. Проведен анализ рекомендации ведущих гастроэнтерологических/гепатологических ассоциаций по ведению ПСХ. В результате получены наиболее полные представления об особенностях диагностики и возможностях терапии ПСХ на современном этапе развития медицины. В настоящее время влияние ни одного лекарственного препарата на выживаемость пациентов с ПСХ не доказано, и единственным методом лечения, улучшающим прогноз больных, остается трансплантация печени. В то же время неоднократно описаны случаи эффективной терапии ПСХ урсодезоксихолевой кислотой, что обуславливает ее широкое применение в группе этих пациентов. Также представлен собственный опыт диагностики ПСХ и лечения пациента с данной нозологией.

**Ключевые слова:** первичный склерозирующий холангит, аутоиммунные заболевания печени, воспалительные заболевания кишечника, урсодезоксихолевая кислота.

**Для цитирования:** Райхельсон К.Л., Пазенко Е.В., Марченко Н.В. Первичный склерозирующий холангит: обзор рекомендаций по диагностике и лечению заболевания. Consilium Medicum. 2017; 19 (8):

?

## Primary sclerosing cholangitis: review of recommendations for diagnosis and treatment of disease

K.L.Raikhelson<sup>✉</sup>, E.V.Pazenko, N.V.Marchenko

St. Petersburg State University. 190034, Russian Federation, Saint Petersburg, Universitetskaia nab. d. 7/9  
<sup>✉</sup>kraikhelson@mail.ru.

### Abstract

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a chronic progressive cholestatic liver disease with unknown etiology. In recent years, there is steady increase in the incidence of PSC. However, this disease is poorly known to practitioners still. Within last 10 years, leading hepatological associations have developed or updated the current recommendations on PSC. That allowed to standardize approaches to diagnosis and treatment of the disease. However, there are still more questions than answers in the understanding of PSC, and it remains a scientific and clinical problem. Primary diagnosis and treatment of the disease are the sharpest issues. The purpose of this review was to summarize current and advanced concepts in the diagnosis and treatment of the disease. We analyzed recommendations of the leading gastroenterological (hepatological) associations on PSC. As a result, we have received the most complete comprehension on the features of diagnosis and treatment modalities for PSC at the present stage of the development of medicine. Currently, none of the medicinal products are proved to be effective on patient's survival rate, and liver transplantation remains the only treatment that improves prognosis of the patients with PSC. At the same time, there are many observations on effectiveness of ursodeoxycholic acid in PSC, which explains its wide use in this group of patients. We also presented our own experience in diagnosing and treating of a patient with PSC.

**Key words:** primary sclerosing cholangitis, autoimmune liver diseases, inflammatory bowel disease, ursodeoxycholic acid.

**For citation:** Raikhelson K.L., Pazenko E.V., Marchenko N.V. Primary sclerosing cholangitis: review of recommendations for diagnosis and treatment of disease. Consilium Medicum. 2017; 19 (8):

### Понятие, эпидемиология, классификация

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) – хроническое холестатическое заболевание печени, характеризующееся воспалением и фиброзом внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков, приводящим к формированию мультифокальных билиарных стриктур и развитию вторичного билиарного цирроза печени, портальной гипертензии и печеночной недостаточности [1, 2]. Также важной особенностью этого заболевания является частое сочетание с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК).

ПСХ впервые описан французскими хирургами P.Delbet (1924 г.) и R.Lafourcade (1925 г.). Долгое время этот диагноз устанавливался на основании аутопсии, и заболевание считалось крайне редким. К концу 1970-х годов в мировой литературе было описано только около 100 случаев ПСХ [3]. Рост регистрации случаев ПСХ начался с 1990-х годов

после широкого введения в клиническую практику визуализирующих методов исследования билиарного дерева, таких как эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) и магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) [3]. В настоящее время заболеваемость ПСХ в разных странах находится в пределах от 0 до 1,3 на 100 тыс. жителей в год, распространенность – от 0 до 16,2 на 100 тыс. жителей [3]. В клинических рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов (ACG, 2015), а также совместных рекомендациях Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии (ESGE) и Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), опубликованных в 2017 г., подчеркивается, что, вероятно, истинная распространенность ПСХ гораздо выше [4, 5]. По мнению экспертов, зачастую это обусловлено бессимптомным течением заболевания, а также малой настороженностью практикующих врачей в отношении данной нозо-

логии. В подтверждение этому в рекомендациях ESGE/EASL (2017 г.) приводятся данные исследования A.Lunder и соавт. (2016 г.) о росте в 4 раза частоты выявления ПСХ при выполнении МРХПГ у пациентов с язвенным колитом (ЯК) без клинических и лабораторных признаков холестаза [6]. Распространенность и заболеваемость ПСХ в Российской Федерации не установлена.

Соотношение мужчины/женщины среди пациентов ПСХ в среднем составляет 2:1 [3, 7, 8]. Обычно ПСХ диагностируют в возрасте около 30–40 лет, хотя диагноз может быть установлен в детском и старческом возрасте [3, 7, 8]. Частота выявления ВЗК при ПСХ составляет 20–98% [9, 10]. ВЗК при ПСХ имеет ряд клинико-морфологических особенностей, отличающих его от классических форм ЯК и болезни Крона (БК) [9, 10]. Это затрудняет дифференциальную диагностику ВЗК, сочетающихся с ПСХ [9, 10].

Общепринятой классификации ПСХ не существует, хотя попытки ее разработать предпринимались неоднократно. В последние годы принято отдельно выделять ПСХ мелких протоков, при котором имеются типичные для ПСХ лабораторные признаки холестаза и гистологическая картина заболевания, но отсутствуют характерные изменения крупных желчных протоков при холангиографии [8]. Некоторые авторы классифицируют ПСХ по наличию ассоциации с ВЗК:

- а) ассоциированные с ВЗК;
- б) не ассоциированные с ВЗК [7, 8].

ПСХ относят к группе аутоиммунных заболеваний печени (АИЗП), в которую также входит аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный цирроз (холангит) – ПБЦ(Х), а также ряд неклассифицированных состояний [4, 7, 8, 11]. И так называемые «перекрестные синдромы» между АИЗП представляют собой отдельную терминологическую и лечебно-диагностическую проблему. Перекрестный синдром ПСХ/АИГ выявляется у 1,4–17% пациентов с АИГ [8, 12]. Описаны единичные случаи перекрестного синдрома ПСХ/ПБЦ(Х) [8, 12]. Под термином «перекрестный синдром ПСХ/АИГ» согласно рекомендациям EASL (2009 г.) понимают нечетко определенные иммунные расстройства с характерными гистологическими особенностями АИГ и типичными холангиографическими признаками ПСХ [8]. Это определение не учитывает возможность сочетания АИГ с ПСХ мелких протоков.

В 2011 г. Международной рабочей группой по аутоиммунному гепатиту (IAIHG) предложено классифицировать АИЗП только по основным диагнозам – АИГ, ПБЦ и ПСХ/ПСХ мелких протоков, при этом последние могут протекать с признаками АИГ [12]. Т.е., согласно рекомендациям IAIHG, в случае перекрестного синдрома диагноз формулируется как ПСХ с признаками АИГ. Такая номенклатура призвана упростить для клиницистов процесс постановки и формулировки диагноза.

В Международной классификации болезней и причин смерти 10-го пересмотра ПСХ отнесен к коду K83.0 – холангит.

### Этиопатогенез

Этиология и патогенез ПСХ неизвестны. По результатам крупномасштабных генетических исследований установлена прочная ассоциация заболевания с главным комплексом генов тканевой совместимости человека (Major Histocompatibility Complex — МНС, Human Leukocyte Antigen — HLA), который отвечает за генетический контроль иммунного ответа и поддержание иммунного гомеостаза [13, 14]. Кроме того, идентифицированы 12 не-HLA генов, ассоциированных с риском развития ПСХ [15]. Частое сочетание ПСХ и ВЗК указывает на возможную роль кишечной микрофлоры в патогенезе заболевания печени [13]. Другими возможными причинами развития ПСХ считаются мутацию в гене, кодирующем белок множественной лекарст-

венной устойчивости 3 (multidrug resistance protein, MDR3) и обусловленную дефектами лигандов молекулы адгезии MAdCAM-1 миграцию в желчные протоки лимфоцитов, активированных в кишечнике [4].

Вероятнее всего, патогенез ПСХ – процесс многофакторный. Развитие заболевания 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 [4, 7, 8, 11].

### Клиническая картина

В дебюте заболевания клинические проявления отсутствуют у 1/2 пациентов [4, 7, 8, 11]. Реже больных беспокоят неспецифические признаки, такие как общая слабость, утомляемость, боль (или дискомфорт) в правом подреберье, эпизоды лихорадки, потеря массы тела [4, 7, 8, 11]. Длительный бессимптомный период обуславливает позднюю диагностику заболевания на далеко зашедших стадиях и, как следствие, ухудшает прогноз. При осмотре у пациентов с ПСХ чаще всего выявляется гепато- и спленомегалия [4, 7, 8, 11]. Появление клинической симптоматики и выраженных физикальных изменений обычно связано с развитием осложнений или поздних стадий заболевания.

Осложнения ПСХ условно можно разделить на 5 групп:

1. Возникшие вследствие поражения протоков: стриктуры, в том числе доминирующая стриктура (стеноз менее 1,5 мм в диаметре в общем желчном протоке и менее 1 мм в правом и левом печеночном протоках). Приводят к усилению холестаза и развитию механической желтухи.
2. Осложнения длительного холестаза: стеаторея, дефицит жирорастворимых витаминов, остеопороз, белково-энергетическая недостаточность.
3. Проявления и осложнения цирроза печени: слабость, портальная гипертензия (в том числе асцит, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, спонтанный бактериальный перитонит), печеночная энцефалопатия и др.
4. Специфические инфекционные осложнения – бактериальные холангиты (обычно при формировании доминирующей стриктуры).
5. Малигнизация – холангиокарцинома (ХЦК), карцинома толстой кишки и др.

### Диагностика

Сложности в диагностике ПСХ определяются длительным бессимптомным течением, отсутствием патогномных клинических признаков и специфических аутоантител. Не существует абсолютных диагностических критериев ПСХ, диагноз устанавливается путем исключения вторичных причин холестаза и выявления совокупности определенных признаков.

### Лабораторная диагностика

При ПСХ в крови обычно наблюдается холестатический биохимический профиль [4, 7, 8, 11]. Однако около 10% пациентов с ПСХ имеют нормальный уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) [8]. Активность сывороточных аминотрансфераз у большинства пациентов с ПСХ в 2–3 раза превышает верхний порог нормы (ВПН), но также может находиться в пределах референтных значений [4, 7, 8, 11]. Повышение их активности свыше 5 раз от ВПН рассматривается как признак сочетания с АИГ [4, 7, 8, 11]. Для исключения перекрестного синдрома АСГ (2015 г.) рекомендует выполнение МРХПГ всем пациентам с АИГ младше 25 лет с повышением ЩФ в 2 и более раз от ВПН и выпол-

**Таблица 1. Дифференциальная диагностика ПСХ: вторичные склерозирующие холангиты и состояния, которые могут имитировать ПСХ (ESGE/EASL, 2017) [5].**

|   |  |
|---|--|
| Причины развития                        | Вторичный склерозирующий холангит                          |
| Инфекционные заболевания                | Бактериальный/паразитарный холангит                        |
|   | Возвратный/рецидивирующий гнойный холангит                 |
| Иммунодефицитные состояния              | Врожденный иммунодефицит                                   |
|   | Приобретенный иммунодефицит                                |
|   | Комбинированный иммунодефицит                              |
|   | Ангиоиммунобластная лимфаденопатия                         |
| Механические/токсические воздействия    | Холелитиаз/холедохолитиаз                                  |
|   | Внутриартериальная химиотерапия                            |
|   | Хирургическая травма желчных протоков                      |
|   | Лекарственный склерозирующий холангит                      |
| Ишемический генез                       | Травма сосуда  |
|   | Артериальная недостаточность печеночного аллотрансплантата |
|   | Пароксизмальная ночная гемоглобинурия                      |
| Другие заболевания поджелудочной железы | Муковисцидоз   |
|   | Холангиопатия, связанная с дефектом ABCB4                  |
|   | Хронический панкреатит                                     |
| Системные воспалительные заболевания    | IgG4-связанные заболевания                                 |
|   | Гиперэозинофильный синдром                                 |
|   | Саркоидоз  |
|   | Болезнь «трансплантат против хозяина»                      |
| Другие причины                          | Клеточный гистиоцитоз Лангерганса                          |
|   | Системный мастоцитоз                                       |
|   | Болезнь Кароли   |
|   | Болезнь Ходжкина   |
|   | Амилоидоз  |
|   | Неопластическая/метастатическая болезнь                    |
|   | Врожденный фиброз печени                                   |
|   | Отторжение печеночного аллотрансплантата                   |
|   | ХЦК  |
|   | АИГ  |
|   | Папиллярные опухоли желчевыводящих путей                   |
|   | Холедохолитиаз   |
|   | ПБЦ(Х)   |

нение биопсии печени всем пациентам с ПСХ с повышением активности аминотрансфераз в 5 и более раз от ВПН [4]. Уровни сывороточных билирубина и альбумина в период постановки диагноза находятся в пределах референтных значений у 70% пациентов, хотя с течением заболевания может отмечаться их изменение [4, 7, 8, 11].

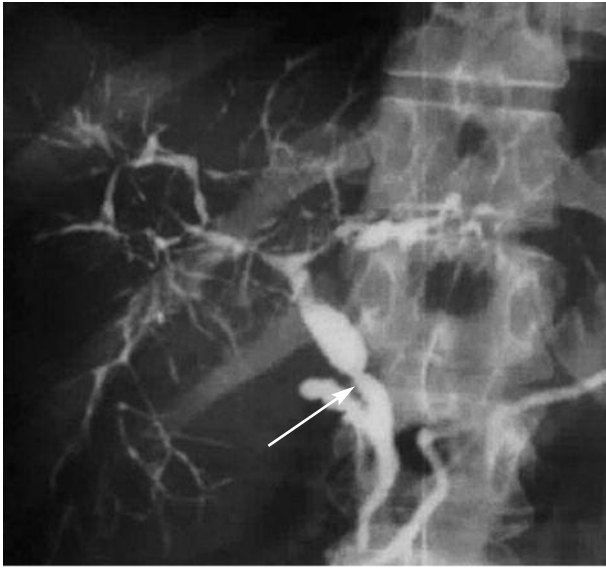
Содержание сывороточного иммуноглобулина (Ig) G повышено примерно у 60% пациентов [8]. В среднем у 10% пациентов с ПСХ выявляется повышение IgG и IgG4 [4]. При повышении IgG4 необходимо проведение дифференциальной диагностики с IgG4-связанным склерозирующим холангитом [4, 7, 8, 11]. ПСХ, сопровождающийся повышением IgG4, как правило, имеет быстро прогрессирующее течение и, в отличие от IgG4-связанного заболевания, не отвечает на терапию глюкокортикостероидами [4]. Согласно рекомендациям ACG (2015 г.), всем пациентам с установленным диагнозом ПСХ хотя бы 1-кратно необходимо определение уровня IgG4 [4]. Повышение уровня IgM наблюдают у 45–50% пациентов с ПСХ [4, 7, 8, 11].

В отличие от других АИЗП для ПСХ не существует патогномоничных аутоантител, хотя могут выявляться разные их виды [4, 7, 8, 11]. В рекомендациях EASL (2009 г.), Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА, 2015), ACG (2015 г.) уточняется, что для установления ди-

агноза ПСХ рутинный скрининг антител не требуется [4, 7, 8]. Наиболее часто в 26–94% при ПСХ определяются атипичные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (p-ANCA) [4, 7, 8, 11]. Антиядерные антитела (ANA) и антигладкомышечные антитела (ASMA) выявляются при ПСХ в 8–77% и 0–73% случаев соответственно [4, 7, 8, 11]. Стоит отметить, что специфичные для ПБЦ(Х) антимиохондриальные антитела (AMA) не характерны для ПСХ [4]. В связи с чем в рекомендациях ACG (2015 г.) отмечена необходимость определения AMA при подозрении на ПСХ с целью дифференциации ПБЦ(Х) [4]. Заметим, что согласно консенсусу IAING, основные антитела при АИЗП должны определяться реакцией непрямой иммунофлюоресценции [12].

Согласно Консенсусу по внекишечным проявлениям ВЗК Европейской организации болезни Крона и колита (ECCO, 2016) особое внимание в скрининге ПСХ должно быть уделено пациентам с установленным диагнозом ВЗК [16]. По мнению экспертов, всем пациентам с ВЗК необходим мониторинг биохимических маркеров холестаза, даже при отсутствии клинических признаков манифестации ПСХ [16]. При выявлении лабораторных маркеров холестаза показано исследование билиарного дерева, независимо от наличия клинической картины ПСХ [16]. При этом должны быть исключены причины вторичного холестаза (табл. 1).

Рис. 1. Стриктура холедоха (МРХПГ, данные Т.В.Савельевой).



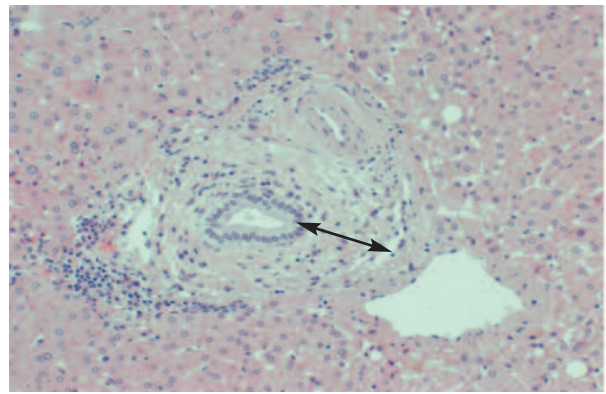
### Холангиография

Холангиография – ведущий метод диагностики ПСХ и показана всем пациентам с подозрением на заболевание [4, 5, 7, 8, 11, 16].

МРХПГ рекомендуется ведущими гепатологическими ассоциациями как способ неинвазивной визуализации 1-й линии, назначаемый при подозрении на ПСХ [4, 5, 7, 8]. Метаанализ 6 исследований, где в качестве эталонного метода использовался ЭРХПГ, показал высокую чувствительность и специфичность (0,86 и 0,94 соответственно) МРХПГ для диагностики ПСХ [17]. ЭРХПГ, долгое время считавшаяся «золотым стандартом» в диагностике ПСХ, является инвазивной методикой и связана с высоким риском развития осложнений, таких, как панкреатит и сепсис [4, 5, 7, 8]. Поэтому ее выполнение, согласно рекомендациям PGA (2015 г.), ACG (2015 г.), ESGE/EASL (2017 г.), показано при одновременном проведении лечебно-диагностических процедур (забор гистологического материала из протоков, установка стентов в протоки и др.), либо неинформативности МРХПГ или наличие противопоказаний к ее выполнению [4, 5, 7]. Эксперты ESGE/EASL (2017 г.) уточняют, что предполагаемая польза от выполнения ЭРХПГ должна превышать потенциальные риски от ее проведения [5].

Сразу заметим, что в рекомендациях Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD, 2010), PGA (2015 г.), ACG (2015 г.) подчеркивается обязательность применения антибактериальных препаратов после ЭРХПГ для профилактики инфекционных осложне-

Рис. 2. Перидуктулярный фиброз (окраска гематоксилин-эозин, увеличение x200, собственные данные, пациент П.).



ний [4, 7, 11]. А ESGE/EASL (2017 г.) отмечают необходимость профилактического назначения антибактериальной терапии до выполнения исследования [5]. Кроме того, эксперты ECCO (2016 г.), ESGE/EASL (2017 г.) рекомендуют (при отсутствии противопоказаний) ректальное введение 100 мг диклофенака или индометацина непосредственно перед или сразу после ЭРХПГ для профилактики панкреатита [5, 16].

При ПСХ чаще поражены внутри- и внепеченочные желчные протоки [4, 5, 7, 8, 11]. Изолированное поражение внутрипеченочных желчных протоков встречается в 25% случаев [8]. К типичным холангиографическим признакам ПСХ относятся: диффузные мультифокальные кольцевидные стриктуры, чередующиеся с участками нормальных или слегка расширенных протоков; короткие тяжеобразные стриктуры; мешотчатые выпячивания, напоминающие дивертикулы (рис. 1) [4, 5, 7, 8, 11]. На более поздних стадиях визуализируются единичные или множественные протяженные сливающиеся стриктуры протоков [4, 5, 7, 8, 11].

Не существует единой валидизированной системы оценки холангиографических изменений при ПСХ. ESGE/EASL (2017 г.) рекомендует в практической деятельности использовать Амстердамскую классификацию от 2010 г. (табл. 2) [5].

### Биопсия печени и морфологическое исследование биоптатов

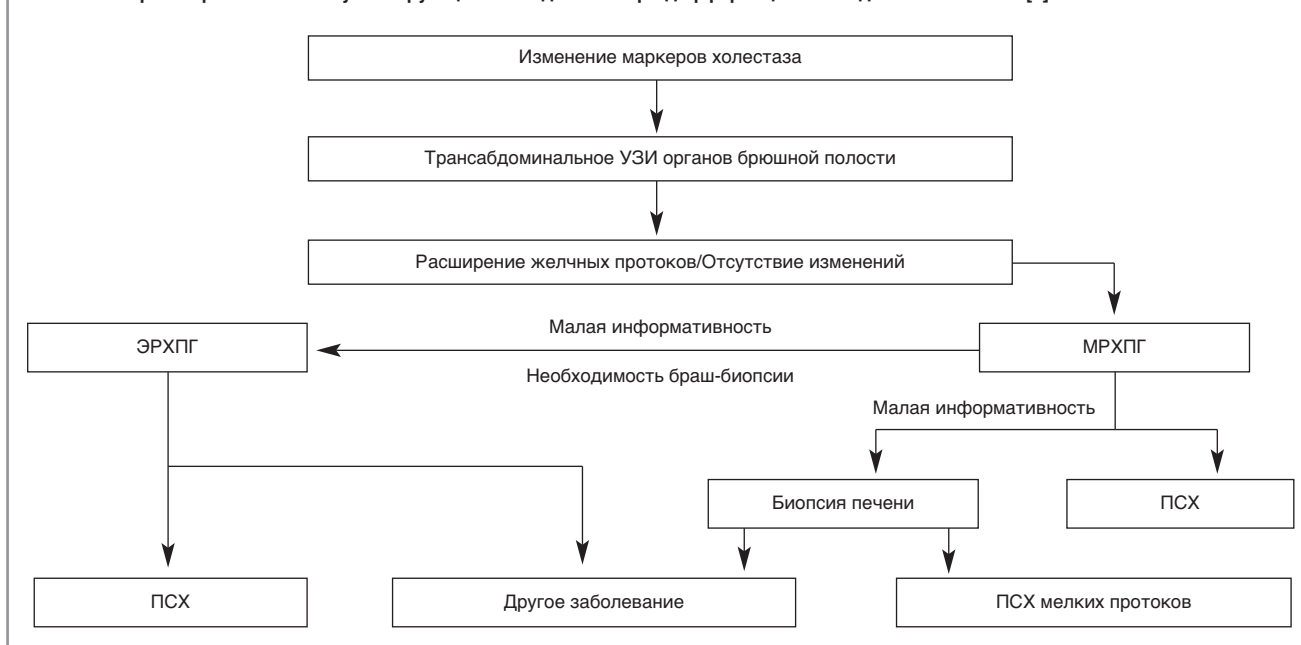
Эксперты EASL (2009 г.), ACG (2015 г.), PGA (2015 г.) сходятся во мнении, что проведение биопсии печени для установления диагноза при типичной холангиограмме необязательно, поскольку патогномичные признаки ПСХ в биоптате обнаруживаются достаточно редко [4, 7, 8]. В то же время в рекомендациях EASL (2009 г.), PGA

Таблица 2. Амстердамская классификация холангиографических изменений при ПСХ (2010 г.)

| Классификация            | 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 нерегулярные просвет протока; дивертикулы; выпячивания                                  |

| Стадия              | Морфологические изменения  |
|---------------------|--|
| I (портальная)      | Воспаление и изменения желчных протоков, ограниченные портальными трактами |
| II (перипортальная) | Перипортальное воспаление, фиброз, пролиферация дуктулов                   |
| III (септальная)    | Септальный фиброз, мостовидные некрозы гепатоцитов                         |
| IV (цирротическая)  | Билиарный цирроз   |

Рис. 3. Алгоритм применения визуализирующих исследований при дифференциальной диагностике ПСХ [8]



(2015 г.) указано, что данные биопсии, в случае ее выполнения, помогают оценить активность и стадию заболевания [7, 8]. Проведение биопсии печени показано при нормальных холангиограммах и подозрении на ПСХ мелких протоков [4, 7, 8, 11]. Также при значительном повышении aminotransferаз биопсия печени позволяет диагностировать перекрестный синдром с АИГ [4, 7, 8, 11]. Кроме того, биопсия показана для исключения IgG4-связанного склерозирующего холангита [4, 7, 8, 11].

К типичным морфологическим признакам ПСХ относят сегментарные стенозы вне- и внутрипеченочных протоков и фиброзирующий перихолангит желчных протоков, сочетающийся с лимфоцитарной инфильтрацией [4, 7, 8, 11]. Патогномичным признаком ПСХ считается концентрический перидуктулярный фиброз междольковых желчных протоков – картина «луковой шелухи», который может наблюдаться даже при отсутствии воспалительных изменений (рис. 2) [4, 7, 8, 11]. Концентрический перидуктулярный фиброз выявляется редко, по разным данным в 1/6–1/2 случаев от всех биоптатов больных с ПСХ [18]. Другая характерная гистологическая особенность ПСХ – уменьшение числа междольковых желчных протоков с развитием дуктопии [8].

Изменения, выявляемые в биоптатах печени у большинства пациентов с ПСХ, носят неспецифический характер и даже могут отсутствовать, что затрудняет диагностику [4, 7, 8, 11]. Не существует валидизированной классификации морфологических изменений при ПСХ. В практической деятельности обычно используется классификация J.Ludwig (1989 г.) по стадиям заболевания (табл. 3). Большим недостатком морфологической оценки при ПСХ является то, что стадирование в микропрепарате морфологической картины редко соответствует выраженности поражения печени в целом.

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) для диагностики ПСХ малоинформативно. Однако

в рекомендациях EASL (2009 г.) отмечено, что в некоторых случаях УЗИ может выявить утолщение стенки и/или дилатацию желчных протоков/пузыря, а также обнаружить в них конкременты и полипы [8].

#### Фиброколоноскопия

В связи с частым сочетанием ПСХ с ВЗК рекомендациями предусмотрен ряд мер для диагностики сочетанной патологии. EASL (2009 г.), AASLD (2010 г.), ACG (2015 г.), PGA (2015 г.) рекомендуют выполнение фиброколоноскопии (ФКС) с многозональной биопсией (забором не менее 2 образцов из подвздошной и каждого из отделов толстой кишки) пациентам с ПСХ, у которых в анамнезе нет указаний на ВЗК [4, 7, 8, 11]. Кроме того, ACG (2015 г.) и EASL/ESGE (2017 г.) отмечают необходимость выполнения виртуальной хромоэндоскопии для исключения дисплазии слизистой оболочки толстой кишки [4, 5]. При отсутствии данных за ВЗК по результатам первичного обследования ACG (2015 г.) и EASL/ESGE (2017 г.) рекомендуют последующий контроль ФКС каждые 3–5 лет [4, 5].

#### Фиброгастродуоденоскопия

ACG (2015 г.) рекомендует скрининговую фиброгастродуоденоскопию для выявления варикозно-расширенных вен всем пациентам с ПСХ при прогрессировании заболевания и уровне тромбоцитов  $150 \times 10^3$  /дл и ниже [4].

#### Другие визуализирующие методы диагностики

В последние годы все более широкое использование получает эндоскопическая ультрасонография. Она позволяет детально визуализировать протоки, а также другие структуры гепатобилиарнопанкреатической системы. Однако данная методика не включена в рекомендации гепатологических ассоциаций, хотя в EASL/ESGE (2017 г.) она отмечена как перспективная [5].

Для обобщения изложенного на рис. 3 представлен алгоритм применения визуализирующих исследований при дифференциальной диагностике ПСХ [8].

Подводя итог, отметим, что диагноз ПСХ может быть установлен пациентам с биохимическими маркерами холестаза, типичными данными МРХПГ (и/или ЭРХПГ) при исключении вторичного склерозирующего холангита (см. табл. 1) [7, 8]. При проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать особенности клинического течения заболевания, наличие сопутствующих ВЗК, особенности холангиограммы. При подозрении на ПСХ и отсутствии типичных изменений на холангиограмме показано выполнение биопсии печени с морфологическим исследованием биоптатов для исключения ПСХ мелких протоков [4, 7, 8, 11].

## Лечение

### УДХК

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) улучшает лабораторные показатели пациентов с ПСХ, что было показано в ряде двойных слепых плацебо-контролируемых исследований [19–22] и подтверждено Кохрановским систематическим обзором, оценивавшим 8 работ, включавших 592 пациента с ПСХ, получавших УДХК в различных дозах [23]. Так, К. D. Lindor с соавт. (1997 г.) показали, что прием УДХК в эффективной для ПБЦ(Х) дозе (13–15 мг/кг/сутки) приводит к снижению лабораторных маркеров холестаза, хотя не было зафиксировано выраженного клинического эффекта [20]. Дальнейшие исследования показали целесообразность применения при ПСХ повышенных доз УДХК. S. A. Mitchell с соавт. наблюдали у пациентов, получавших УДХК в дозе 20 мг/кг/сут, улучшение лабораторных маркеров, а также положительную холангиографическую и гистологическую динамику [22]. В исследовании R. Olsson с соавт. (2005) сообщалось не только о биохимическом ответе, но и тенденции к улучшению выживаемости у пациентов с ПСХ, получавших УДХК в дозе 17–23 мг/кг/сутки [21].

Хотя AASLD (2010 г.), EASL (2009 г.), ACG (2015 г.) и PGA (2015 г.) не рекомендуют УДХК для назначения при ПСХ в рутинных случаях [4, 7, 8, 11], в рекомендациях ведущих ассоциаций указано, что прием УДХК в дозе 15–20 мг/кг/сут улучшает печеночные пробы и суррогатные прогностические маркеры [4, 7, 8, 11]. Во всем мире УДХК является широко используемым препаратом для лечения ПСХ. Описано, что те пациенты с ПСХ, у которых на фоне терапии УДХК наблюдается нормализация лабораторных показателей, имеют лучший прогноз [4]. Кроме того, УДХК рассматривается как потенциально протективный агент против развития ХЦК и колоректального рака (КРР) [4, 7, 8, 11]. Опубликованный в 2013 г. мета-анализ 8 исследований по применению УДХК при ПСХ в сочетании с ВЗК показал значительное снижение риска колоректальной неоплазии при приеме УДХК в дозах 8–15 мг/кг/сут [24]. В рекомендациях EASL (2009 г.) и PGA (2015 г.) отмечено, что использование УДХК для химиопрофилактики КРР при ПСХ может рассматриваться в группах высокого риска (отягощенный семейный анамнез КРР, предыдущие колоректальные новообразования или длительно текущий обширный колит) [7, 8].

Следует предостеречь от применения УДХК в нестандартных высоких дозах. Несмотря на то, что в отдельных работах показано улучшение расчётных показателей выживаемости при приеме УДХК в дозе 30 мг/сут [25], более крупное исследование продемонстрировало ухудшение течения заболевания и выживаемости при назначении дозы 28–30 мг/кг/сут [26]. Рекомендации ACG (2015 г.), признавая частое назначение УДХК при ПСХ практическими врачами, и наличие описанных случаев эффективного лечения ей пациентов, ограничивается фразой, что УДХК не должна назначаться при ПСХ в дозе превышающей 28 мг/кг/сут [4].

### **Иммуносупрессивная терапия**

Глюкокортикостероиды и антиметаболиты (азатиоприн, меркаптопурин, микофенолат мофетил, такролимус и др.) не доказали эффективности в терапии ПСХ [4, 7, 8, 11]. Но они могут быть использованы в лечении ПСХ с признаками АИГ [4, 7, 8, 11]. EASL (2009 г.) подчеркивает, что эта рекомендация выработана на основе эмпирических рас- суждений, а не фактических данных [2].

### **Антибактериальная терапия**

В последние десятилетия активно проводятся исследова- ния эффективности антибиотиков при ПСХ. Получены данные об улучшении клинико-лабораторных показателей и расчетных индексов прогноза при применении длитель- ных многомесячных курсов метронидазола, ванкомицина и миноциклина [4]. В рекомендациях ACG (2015 г.) от- мечено, что пероральный прием ванкомицина связан с за- метным клиническим, биохимическим улучшением тече- ния ПСХ и может рассматриваться как потенциальный те- рапевтический агент в лечении заболевания, хотя и требу- ется проведение дальнейших крупных рандомизирован- ных исследований [4].

### **Перспективы базисной терапии**

В настоящее время активно обсуждается возможная эф- фективность при ПСХ моноклональных антител (эрлоти- ниб, ведолизубам, симтузумаб, антител к сосудистому ад- гезивному белку); гомологов желчных кислот (Nor-УДХК, обетихолевая кислота) и других препаратов к ядерным ре- цепторам; ингибиторов апикального натрий-зависимого транспорта желчных кислот; препаратов, влияющих на кишечную микрофлору и некоторых других лекарствен- ных средств [4]. Однако пока они только проходят клини- ческие исследования и не разрешены к медицинской прак- тике.

Таким образом, в настоящее время не существует дока- занной эффективной медикаментозной терапии ПСХ. Наибольшую эффективность из существующих на рынке лекарственных средств показывают УДХК и антибактери- альные препараты. Сложность проведения популяцион- ных и рандомизированных исследований по терапии ПСХ определяется редкостью заболевания, изменчивостью, не- предсказуемостью его течения и длительностью периода достижения первичной конечной точки (смерти или трансплантации печени).

## **Лечение осложнений ПСХ**

### **Кожный зуд**

Европейская, Американская, Российская ассоциации по изучению болезней печени единодушны в выборе препа- ратов для лечения холестатического кожного зуда: 1-я ли- ния – секвестранты желчных кислот (холестирамин 4 г 4 раза в сутки); 2-я линия – рифампицин (150–300 мг/сут с возможным повышением дозы до 600 мг/сут); 3-я линия – пероральные антагонисты опиатов (налтрексон 50 мг/сут); 4-я линия – сертралин (75–100 мг/сут) [7, 8, 11]. Отметим, что препарат 1-й линии холестирамин отсутствует на рос- сийском рынке.

В рекомендациях EASL (2009 г.) особо отмечено, что при неэффективности указанных препаратов могут быть ис- пользованы экспериментальные методы лечения (к ним относится популярный в Российской Федерации плазма- ферез) и обсуждаться вопрос о ранней трансплантации печени [8]. ACG (2015 г.) также рекомендует при низкой интенсивности зуда использование антигистаминных пре- паратов и местных форм противозудных препаратов [4].

### **Остеопороз**

При ПСХ с целью профилактики нарушений минераль- ной плотности костей рекомендуется постоянное приме-

нение препаратов кальция (1000–1200 мг/сут) и витамина D (400–800 МЕ/сут), хотя эффективность их не изучалась в рандомизированных исследованиях [7]. При развитии вы- раженного остеопороза, а тем более спонтанных перело- мов, рекомендуются ингибиторы костной резорбции би- фосфонаты [7]. При выраженных костных болях может быть эффективно курсовое парентеральное введение глю- коната кальция в дозе 15 мг/кг в сутки [7].

### **Дефицит жирорастворимых витаминов**

Профилактика дефицита заключается в полноценном питании и компенсации стеатореи ферментативными препаратами. Назначение витамина D рассматривается прежде всего как профилактика остеопороза [7]. Показа- ния и методы коррекции недостаточности витамина D подробно рассмотрены в отечественных клинических ре- комендациях [27]. Пероральное применение витаминов А, Е и К рекомендуется, как правило, при клинически вы- раженной стеаторее либо при снижении их концентра- ций в крови [7]. Парентеральные формы витамина К на- значаются для профилактики кровотечений (например, при проведении инвазивных процедур на фоне холеста- за) [7].

### **Бактериальный холангит**

Во всех рекомендациях по ПСХ отмечена необходи- мость проведения антибактериальной терапии в ситуа- циях с высокими рисками развития бактериальных холан- гитов, однако оптимальные схемы эмпирической антибак- териальной терапии не указаны. Дозировка и способ вве- дения препарата подбираются индивидуально, исходя из активности процесса, наличия осложнений (в том числе сепсис), почечной функции пациента. Наиболее высокую эффективность из изучавшихся при данном заболевании антибактериальных средств показали ванкомицин, метро- нидазол и их комбинации [4]. Для назначения адекватной противомикробной терапии при признаках холангита це- лесообразно выполнение посева желчи с определением чувствительности к антибиотикам [4, 11]. Продолжитель- ность терапии зависит от наличия признаков холангита и вида возбудителя (при его обнаружении культуральным методом) и составляет от 5 дней до 2–4 нед [4]. AASLD (2010 г.) рекомендует антибактериальную терапию курса- ми 5–10 дней, а у пациентов с рецидивирующим бактери- альным холангитом – использование профилактических долгосрочных курсов антибиотиков [11].

### **Доминирующая стриктура**

Эндоскопическая баллонная дилатация и временное стентирование являются методами выбора для лечения доминирующих стриктур [5, 11]. При проведении баллон- ной дилатации ESGE/EASL (2017 г.) рекомендует выбрать диаметр баллона по максимальному калибру протока, ограниченного стриктурой [5]. Повторная баллонная ди- латация показана, если доминирующая стриктура рассмат- ривается как причина рецидивирования симптомов (зуд, холангит) или значительного нарастания холестаза, а реак- ция пациента на предыдущие процедуры была удовлетво- рительной [5].

ESGE/EASL (2017 г.) оставляют вопрос о целесообразно- сти постановки стента на усмотрение эндоскописта, а уда- ление стентов через 1–2 нед после введения [5]. В боль- шинстве исследований показано, что лучшая выживаемость и снижение рисков по шкале Мауо отмечались в группе пациентов, которым выполнялась баллонная ди- латация, а при постановке стента возрастает риск перфора- ции протока [5].

При неэффективности баллонной дилатации (с и без стентирования) применяется перкутанная холангиогра- фия со стентированием или без него [5, 11]. Хирургическое

**Таблица 4. Наблюдение пациентов с ПСХ [4, 5, 7, 8, 11, 16]**

| Вид исследования   | Частота проведения исследования   |
|--|---|
| Лабораторные исследования (клинический анализ крови, маркеры холестаза, цитолиза и функции печени, С-реактивный белок) | 1 раз в 3 мес   |
| Трансабдоминальное УЗИ органов брюшной полости   | 1 раз в 12 мес  |
| ФКС  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• При установлении диагноза ПСХ – всем пациентам</li> <li>• Пациентам с ВЗК – 1 раз в 1–2 года</li> <li>• Пациентам без ВЗК – 1 раз в 3–5 лет</li> </ul> |
| МРХПГ  | 1 раз в 1–2 года (в зависимости от течения заболевания)   |
| ЭРХПГ  | При подозрении на ХЦК, потребности в лечебно-диагностических мероприятиях   |
| Рентгеновская денситометрия костей осевого скелета   | каждые 2–4 года   |
| Определение сывороточного уровня жирорастворимых витаминов   | При прогрессирующем течении заболевания, желтухе  |
| Онкомаркер СА 19-9   | 1 раз в 6–12 мес  |

лечение внепеченочных стриктур в последние годы используется редко, прежде всего потому что операции в непосредственной близости от ворот печени могут гипотетически помешать при последующей трансплантации печени. Холангиоэнтеростомия и резекция стриктурированного протока применяются только в случае неэффективности эндоскопических методик [11].

### Профилактика и выявление онкологических осложнений

При эндоскопическом/хирургическом вмешательстве по поводу доминирующей стриктуры обязательно всем пациентам должна быть взята браш-биопсия для исключения ХЦК [4, 7, 8, 11]. При выявлении доминирующей стриктуры по данным МРХПГ показано выполнение ЭРХПГ с биопсией протоков и морфологическим исследованием биоптатов [4, 7, 8, 11]. EASL/ESGE (2017 г.) рекомендуют проведение комплекса обследований с целью исключения ХЦК всем пациентам с нарастанием холестаза, потерей массы тела, повышением уровня сывороточного СА19-9 и/или появлением или прогрессированием доминирующей стриктуры [5].

СА 19-9 является относительно специфичным, но крайне нечувствительным маркером, в связи с чем имеет ограниченную диагностическую ценность [4, 5]. ACG (2015 г.) рекомендует определение онкомаркера СА 19-9 при подозрении на развитие ХЦК [4]. ESGE/EASL (2017 г.) не рекомендуют определение СА 19-9 в качестве скрининга ХЦК [5].

Полипы желчного пузыря размерами 8 мм и более согласно рекомендациям ACG (2015 г.) являются показанием к плановой холецистэктомии в связи с высоким риском малигнизации [4].

Наличие у пациента с ПСХ сопутствующего поражения кишечника предполагает еще более тщательный подход к ранней профилактике малигнизаций. ESGE/EASL (2017 г.) рекомендуют эндоскопическую резекцию с морфологическим исследованием всех полипов толстой кишки, а при выявлении дисплазии слизистой оболочки кишечника высокой степени или невозможности полного иссечения образования – выполнение проктоколэктомии [5]. При дисплазии низкой степени, подтвержденной 2 морфологами, показано выполнение через 3 мес ФКС с виртуальной хромоэндоскопией [5].

### Хирургические методы лечения ПСХ

Трансплантация печени является наиболее эффективным методом лечения ПСХ [4, 7, 8, 11]. 5-летняя актуальная выживаемость пациентов после трансплантации печени составляет 75–86%, а 10-летняя – около 70% [4, 11]. Однако рецидив ПСХ в трансплантате регистрируется у 20–25% пациентов [4, 11]. Показаниями к трансплантации

согласно рекомендациям AASLD (2010 г.) являются: декомпенсация цирроза печени, рецидивирующие бактериальные холангиты, неконтролируемый кожный зуд, развитие ХЦК [11]. В рекомендациях ACG (2015 г.) показания к трансплантации печени уточняются. Ими являются перенесенные холангиты с 2 и более эпизодами бактериемии, либо 1 и более эпизодом сепсиса; ХЦК с сужением протока менее 3 мм в диаметре, без доказанного метастазирования; неконтролируемый зуд [4].

Для определения времени проведения трансплантации печени больных с ПСХ ACG (2015 г.) рекомендует использование показателя MELD (Model for End-stage Liver Disease), широко использовавшегося трансплантологами всего мира вне зависимости от этиологии терминальной стадии заболевания печени для определения очередности в листе ожидания [4]. Трансплантация печени при ПСХ показана пациентам с MELD > 14 [4]. Несмотря на то, что для ПСХ были разработаны специфические прогностические индексы, позволяющие более точно предсказать выживаемость без трансплантации [28, 29], они не получили распространения в клинической практике. Отметим, что в 2016 г. опубликован обновленный вариант классификации MELD-Na Score (2016 г.), который учитывает уровень сывороточного натрия и используется в настоящее время в трансплантологии [30].

### Долгосрочное ведение пациентов

ПСХ требует постоянного динамического наблюдения в связи с быстрым прогрессированием и высоким риском осложнений. 10-летняя выживаемость пациентов с ПСХ составляет 65%, а средняя продолжительность жизни с момента установления диагноза примерно 25 лет, при этом отмечаются значительные индивидуальные вариации [4, 5, 7, 8, 11, 16].

Согласно существующим рекомендациям, у всех пациентов с ПСХ требуется контроль лабораторных показателей каждые 2–4 мес, а инструментальных исследований – 1–2 раза в год в зависимости от течения ПСХ и наличия сочетанных заболеваний (табл. 4) [4, 5, 7, 8, 11, 16].

### Собственный опыт диагностики и эффективного лечения УДХК (Урдокса®) пациента с ПСХ

Пациент С., 35 лет, инженер. Наблюдается нами с ноября 2013 г., когда в плановом порядке пришел на амбулаторный прием с жалобами на выраженный кожный зуд (7 баллов по визуально-аналоговой шкале), общую слабость, утомляемость, послабление стула до 3–4 раз в сутки, 6-й тип по Бристольской шкале форм кала (1997 г.), без патологических примесей.

Считает себя больным с 2009 г., когда впервые появились общая слабость, утомляемость. За медицинской помощью не обращался, терапию не получал. Ухудшение са-



мочувствия с августа 2011 г., когда отметил нарастание общей слабости, утомляемости, возникновение кожного зуда, учащение и изменение консистенции стула. Самостоятельно принимал антигистаминные препараты, сорбенты, пробиотики без выраженного клинического эффекта. Впервые обратился к гастроэнтерологу в 2013 г.

При объективном обследовании отмечались множественные экскориации на коже тела, других физикальных изменений выявлено не было.

По данным проведенного обследования выявлено повышение активности аспаратаминотрансферазы до 2хВПН (хВПН – кратность верхней границе референтных значений, ВПН<45 ЕД/л), аланинаминотрансферазы до 3хВПН (ВПН<41 ЕД/л), ЩФ до 12хВПН (ВПН<150 ЕД/л), у-глутамилтрансферазы (ГГТ) до 10хВПН (ВПН<50 ЕД/л). Показатели гемограммы, С-реактивного белка, содержание в сыворотке общего и прямого билирубина, общего белка, белковых фракций, ферритина, церулоплазмينا, меди, уровень Международного нормализованного отношения, процент насыщения трансферрина, а также медь суточной мочи – соответствовали референтным значениям. Фекальный кальпротектин повышен до 308 мкг/г (ВПН<50 мкг/г). Маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, анти-HBc Ab-суммарные, анти-HCV Ab) не выявлены. Реакцией непрямой иммунофлюоресценции обнаружены рANCA в титре 1:160, антинуклеарные, антигладкомышечные и АМА не обнаружены.

Ультразвуковых признаков патологических изменений со стороны печени, желчевыводящих путей, поджелудочной железы и селезенки не было выявлено. Ультразвуковая доплерография системы портальной вены показала отсутствие изменений скоростных параметров кровотока.

Согласно существующим рекомендациям по диагностике холестатических заболеваний пациенту С. была выполнена МРХПГ [4, 7, 8, 11]. Выявлены специфические для ПСХ холангиографические признаки: в проекциях обеих долей печени визуализированы диффузные мультифокальные кольцевидные стриктуры, чередующиеся с участками нормальных или слегка расширенных внутривисцеральных протоков. Холедох неравномерного диаметра с участками сужения до 2 мм в проксимальном отделе. Другие внепеченочные протоки без особенностей. Холангиографические изменения по Амстердамской классификации (2010 г): внутривисцеральные протоки – I стадия, внепеченочные протоки – II стадия.

Учитывая клинические и анамнестические данные, результаты лабораторного и инструментального исследований, был установлен диагноз: «ПСХ [K83.0]».

В связи с наличием клинических и лабораторных (уровень кальпротектина) признаков колита у пациента с ПСХ было выдвинуто предположение о наличии сочетанной патологии – ВЗК. Пациенту выполнена ФКС, выявлены «резкая отечность, гиперемия, множественные эрозии слизистой оболочки подвздошной, толстой кишки от купола слепой до середины восходящей. Слизистая оболочка от дистальной половины восходящей ободочной до прямой кишки бледно-розовая, незначительно отечная с единичными мелкими эрозиями. Эндоскопический индекс активности ЯК (UCEIS) – 5». Данная эндоскопическая картина в целом соответствовала ВЗК, но типичных признаков, позволяющих произвести дифференциальную диагностику между ЯК и БК, выявлено не было. Морфологическое исследование выявило неспецифические признаки воспаления слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки, также не позволившие произвести дифференциальную диагностику между ЯК и БК.

Таким образом, проведенное комплексное клиничко-лабораторно-инструментальное обследование позволило установить диагнозы:

1. ПСХ [K83.0].

2. ВЗК. Неклассифицированный илеоколит, легкое течение, низкая системная активность [K52.9].

При назначении базисной терапии ПСХ мы столкнулись с трудностью выбора препарата УДХК. Возникшая необходимость в импортозамещении определяет потребность в применении наиболее качественных отечественных форм УДХК. Но, несмотря на показанную биоэквивалентность, не все препараты УДХК демонстрируют в клинической практике сопоставимый фармакоэкономический эффект. Нами был выбран препарат Урдокса®, демонстрирующий аналогичные референтному препарату УДХК характеристики при инфракрасной спектроскопии, а также использовавшийся в достаточном числе клинических исследований, показавших его терапевтическую эффективность при разных заболеваниях [31, 32]. В частности, имеются позитивные данные клинических исследований по применению Урдоксы при большом спектре нозологических форм: от билиарного сладжа до хронических гепатитов [33, 34]. Авторы также обладают большим положительным клиническим опытом применения Урдоксы при таких заболеваниях как желчнокаменная болезнь и первичный билиарный цирроз (холангит).

Пациенту были назначены УДХК (Урдокса®) 1250 мг/сут (15 мг на 1 кг массы тела), препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) – месалазин 3 г/сут.

На фоне проводимой в течение 3 мес терапии отмечались достижение клинической и эндоскопической ремиссии илеоколита, уменьшение выраженности кожного зуда до 2 баллов, снижение активности маркеров холестаза: ЩФ – 3хВПН, ГГТ – 4хВПН, нормализация уровня трансаминаз.

Учитывая отчетливую положительную динамику, было решено продолжить терапию УДХК (Урдокса®), 5-АСК (месалазин) в прежних дозировках. Лабораторные маркеры холестаза (ЩФ, ГГТ) нормализовались в течение 6 мес от начала приема УДХК. Пациент динамически наблюдается на протяжении 4 лет (по настоящее время) с проведением лабораторных и инструментальных исследований согласно приведенным рекомендациям гастроэнтерологических ассоциаций (см. табл. 4), получает указанные препараты в прежних дозах. Сохраняется клиничко-эндоскопическая ремиссия ВЗК. Кожный зуд не беспокоит. Отсутствуют признаки прогрессии стриктурирующего процесса по данным МРХПГ.

## Заключение

На сегодняшний день остается больше нерешенных вопросов, чем ответов в понимании ПСХ. В то же время достигнуты определенные успехи в разработке алгоритмов диагностики и ведения пациентов с ПСХ, которые должны быть известны врачам разных специальностей. Несмотря на то, что не существует доказанной эффективной медикаментозной терапии ПСХ, УДХК в дозировке 15–20 мг/кг в сутки, по-видимому, улучшает лабораторные показатели и снижает риски малигнизации у части больных.

## Литература/References

1. Navaneethan U., Parasa S., Venkatesh P. G. Impact of inflammatory bowel disease on post-cholecystectomy complications and hospitalization costs: a Nationwide Inpatient Sample study. *J Crohns Colitis*. 2013; 7 (5): 164 – 70.
2. Ngu J.H., Geary R.B., Wright A.J. et al. Inflammatory bowel disease is associated with poor outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9 (12): 1092 – 7.
3. Boonstra K., Beuers U., Ponsioen C. Y. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol*. 2012; 56 (5): 1181 – 8.
4. Keith D., Lindor M. D., Kris V. et al. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology*. 2015; 110 (5): 646 – 59.
5. European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Association for the Study of the Liver. 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. *J Hepatol.* 2017; 66 (6): 1265 – 81.
6. Lunder A. K., Hov J. R., Borthne A. et al. Prevalence of sclerosing cholangitis, detected by magnetic resonance cholangiography, in patients with longterm inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2016; 151: 660–9, ea.
  7. Ивашкин В. Т., Широкова В. Т., Маевская М. В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015; 2: 41–57. / Ivashkin V. T., Shirokova V. T., Maevskaia M. V. i dr. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii i Rossiiskogo obshchestva po izucheniiu pecheni po diagnostike i lecheniiu kholestaza. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2015; 2: 41–57. [in Russian]
  8. EASL Clinical Practice Guidelines. Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009; 51 (2): 237 – 67.
  9. Ang T.L., Tischendorf J., Hecker H. et al. Clinical profile of primary sclerosing cholangitis in Singapore. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 17 (8): 908–13.
  10. Schrumpf E., Abdelnoor M., Fausa O. et al. Risk factors in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 1994; 21: 1061–6.
  11. Chapman R., Fevery J., Kallo A. et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2010; 51 (2): 660–8.
  12. Boberg K. M., Chapman R. W., Hirschfield G. M. et al. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue on behalf of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol.* 2011; 54, (2): 374 – 85.
  13. Hirschfield G. M., Karlsen T. H., Lindor K. D. et al. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet.* 2013; 382: 1587–99.
  14. Karlsen T. H., Franke A., Melum E. et al. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* 2010; 138: 1102–11.
  15. Melum E., Franke A., Schramm C. et al. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis identifies two non-HLA susceptibility loci. *Nat Genet.* 2011; 43: 17–9.
  16. Harbord M., Annese V., Vavricka S. R. et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016; 10 (3): 239–54.
  17. Meagher S., Yusoff I., Kennedy W. et al. The roles of magnetic resonance and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (MRCP and ERCP) in the diagnosis of patients with suspected sclerosing cholangitis: a cost-effectiveness analysis. *Endoscopy.* 2007; 39: 222–8.
  18. Райхельсон К. Л., Карев В. Е., Марченко Н.В. и др. Морфологическая дифференциальная диагностика аутоиммунных заболеваний печени в клинической практике. Профилактическая и клиническая медицина. 2013; 2 (47): 43–9. / Raikhel'son K.L., Karev V.E., Marchenko N.V. i dr. Morfologicheskaya differentsial'naiya diagnostika autoimunnnykh zabozevaniiy pecheni v klinicheskoi praktike. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina.* 2013; 2 (47): 43–9. [in Russian]
  19. Van Hoogstraten H. J., Wolfhagen F. H., van de Meeberg P. C. et al. Ursodeoxycholic acid therapy for primary sclerosing cholangitis: results of a 2-year randomized controlled trial to evaluate single versus multiple daily doses. *J Hepatol.* 1998; 29 (3): 417–23.
  20. Lindor K. D. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Primary Sclerosing Cholangitis—Ursodeoxycholic Acid Study Group.* *N Engl J Med.* 1997; 336: 691–5.
  21. Olsson R., Boberg K. M., de Muckadell O. S. et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology.* 2005; 129: 1464–72.
  22. Mitchell S. A., Bansal D. S., Hunt N. et al. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* 2001; 121: 900–7.
  23. Poropat G., Giljaca V., Stimac D. et al. Bile acids for primary sclerosing cholangitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 19 (1): CD003626. doi: 10.1002/14651858.CD003626.pub2.
  24. Hansen J. D., Kumar S., Lo W. K. et al. Ursodiol and colorectal cancer or dysplasia risk in primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2013; 58 (11): 3079–87.
  25. Cullen S. N., Rust C., Fleming K. et al. High dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis is safe and effective. *J Hepatol.* 2008; 48 (5): 792 – 800.
  26. Lindor K. D., Enders F. B., Schmall J. A., Hoskin T. L. et al. Randomized, double-blind controlled trial of high dose ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2008; 48: 378A.
  27. Пигарова Е. А., Рожинская Л. Я., Белая Ж. Е. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии.* 2016; 62 (4): 60–84. / Pigarova E.A., Rozhinskaia L.Ya., Belaia Zh.E. i dr. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi assotsiatsii endokrinologov po diagnostike, lecheniiu i profilaktike defitsita vitamina D u vzroslykh. *Problemy endokrinologii.* 2016; 62 (4): 60–84. [in Russian]28. Dickson E. R., Murtaugh P. A., Wiesner R. H. et al. Primary sclerosing cholangitis: refinement and validation of survival models. *Gastroenterology.* 1992; 103 (6): 1893 – 901.
  29. Farrant J. M. Natural history and prognostic variables in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* 1991; 100 (6): 1710 – 7.
  30. OPTN/UNOS Liver and Intestinal Organ Transplantation Committee. Redesigning liver distribution to reduce variation in access to liver transplantation. [February 8, 2016].
  31. Райхельсон К. Л., Прашнова М. К. Урсодезоксихолевая кислота: существующие рекомендации и перспективы применения. *ДОКТОР.РУ.* 2015; 12 (113): 50–6. / Raikhel'son K. L., Prashnova M. K. Ursodesoxiholevaia kislota: sushchestvuiushchie rekomendatsii i perspektivy primeneniia. *DOCTOR.RU.* 2015; 12 (113): 50–6. [in Russian]
  32. Плотникова Е. Ю., Сухих А. С. Урсодезоксихолевая кислота вчера и сегодня. *Терапевт.* 2012; 7: 23–32. / Plotnikova E. Yu., Sukhikh A. S. Ursodesoxiholevaia kislota vchera i segodnia. *Terapvt* 2012; 7: 23–32. [in Russian]
  33. Багисшева Н. В., Трухан Д. И., Гришечкина И. А. и др. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты при билиарном сладже у женщин. *Современные наукоемкие технологии.* 2014; 12 (1): 98–9. / Bagisheva N. V., Trukhan D. I., Grishechkina I. A. Effektivnost' ursodesoxikholevoi kisloty pri biliarnom sladzhe u zhenshchin. *Sovremennye naukoiomkie tekhnologii.* 2014; 12 (1): 98–9. [in Russian]
  34. Эсауленко Е. В., Никитина О. Е., Дунаева Н. В. и др. Опыт применения урсодезоксихолевой кислоты («Урдокса») в комплексной терапии хронического вирусного гепатита. *Журнал инфектологии.* 2011; 3 (3): 42–5. / Esailenko E. V., Nikitina O. E., Dunaeva N. V. Opyt primeneniia ursodesoxikholevoi kisloty ("Urdoxa") v kompleksnoi terapii khronicheskogo virusnogo gepatita. *Zhurnal infektologii.* 2011; 3 (3): 42–5. [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Райхельсон Карина Леонидовна** – д-р мед. наук, проф. Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: kraikhelson@mail.ru

**Пазенко Екатерина Владимировна** – мл. науч. сотр. Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: kaboi@rambler.ru

**Марченко Наталья Валерьевна** – канд. мед. наук, доц. Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: dr.marchenko@gmail.com.