



УДК 616.34-008.87:616.361-002:616.34-002

Е.В. БОЛТОВА, Л.К. ПАЛЬГОВА, Н.В. СЕМЕНОВ, К.Л. РАЙХЕЛЬСОН, А.Ю. БАРАНОВСКИЙ
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Микрофлора как триггерный фактор развития ассоциированных заболеваний: первичный склерозирующий холангит/воспалительные заболевания кишечника

Болтова Екатерина Владимировна — старший лаборант кафедры гастроэнтерологии и диетологии, тел. +7-911-016-82-26, e-mail: kabo1@rambler.ru

Пальгова Людмила Константиновна — доктор медицинских наук, профессор кафедры гастроэнтерологии и диетологии, тел.: +7-952-282-99-52, e-mail: l_palgova@mail.ru

Семенов Николай Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры гастроэнтерологии и диетологии, тел.: (812) 235-10-93, +7-981-806-02-28, e-mail: niksem1@mail.ru

Райхельсон Карина Леонидовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры гастроэнтерологии и диетологии, тел.: (812) 235-10-93, +7-911-911-01-43, e-mail: kraikhelson@mail.ru

Барановский Андрей Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии, тел.: +7-921-937-70-97, e-mail: baranovsky46@mail.ru

В настоящее время ни одна из гипотез развития первичного склерозирующего холангита (ПСХ) не имеет четкой доказательной базы. Результаты некоторых исследований демонстрируют важную, возможно, решающую роль кишечной микрофлоры в этиологии и патогенезе ПСХ. Эта гипотеза базируется на частой ассоциации ПСХ с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). В то же время существуют неоднозначные, а порой и противоречивые результаты многочисленных исследований: проводим ли мы антибактериальную терапию этиологического фактора ПСХ или лечим осложнение в виде вторичного бактериального холангита, развившегося на фоне ПСХ? Бактериальная теория не объясняет моновариант ПСХ, отсутствует корреляция тяжести ВЗК с риском развития патологии печени, редко выявляется портальная бактериемия у больных ВЗК, отсутствует влияние на развитие и прогрессирование ПСХ после проктоколэктомии. Все это демонстрирует перспективность и целесообразность проведения дальнейших научных изысканий в данном направлении.

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

E.V. BOLTOVA, L.K. PALGOVA, N.V. SEMENOV, K.L. RAIKHELSON, A.Yu. BARANOVSKIY
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 41 Kirochnaya St.,
Saint Petersburg, Russian Federation, 191015

Microflora as a trigger factor in the development of associated diseases: primary sclerosing cholangitis/inflammatory bowel disease



- Boltova E.V.** — Senior Laboratory Assistant of the Department of Gastroenterology and Dietology, tel. +7-911-016-82-26, e-mail: kaboi@rambler.ru
- Pal'gova L.K.** — D. Med. Sc., Professor of the Department of Gastroenterology and Dietology, tel. +7-952-282-99-52, e-mail: l_palgova@mail.ru
- Semenov N.V.** — Cand. Med. Sc., Associate Professor of the Department of Gastroenterology and Dietology, tel.: (812) 235-10-93, +7-981-806-02-28, e-mail: niksem1@mail.ru
- Raikhelson K.L.** — Cand. Med. Sc., Associate Professor of the Department of Gastroenterology and Dietology, tel.: (812) 235-10-93, +7-911-911-01-43, e-mail: kraikhelson@mail.ru
- Baranovskiy A.Yu.** — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Gastroenterology and Dietology, tel.: (812) 235-10-93, +7-921-937-70-97, e-mail: baranovsky46@mail.ru

To date, all the hypotheses of the development of primary sclerosing cholangitis (PSC) have no clear evidence. Some studies show an important and perhaps decisive role of the intestinal microflora in the etiopathogenesis of PSC. This hypothesis is based on the frequent association of PSC and inflammatory bowel disease (IBD). However, reviewing the literature about the role of microbial factor in the development of PSC and associated IBD, we are faced with ambiguity, and sometimes with the conflicting results of numerous studies: are we implementing the antibiotic treatment of PSC etiological factor or the secondary bacterial cholangitis that has developed on the PSC background? The bacterial theory does not explain the PSC monovariant, there is no correlation of IBD severity and risk of liver disease development, portal bacteremia in patients with IBD is rarely detected and there is no impact on the development and progression of PSC after proctocolectomy. These findings demonstrate the appropriateness and prospects for further scientific research in this direction.

Key words: *primary sclerosing cholangitis, ulcerative colitis, Crohn's disease, inflammatory bowel disease, microflora.*

С целью систематизации знаний о возможной этиопатогенетической роли микрофлоры в патогенезе ПСХ, его ассоциации с ВЗК нами проведен обзор мировой литературы о предполагаемой роли микрофлоры в патогенезе ПСХ, целесообразности использования антибактериальной терапии с целью лечения этой патологии, а также представлены собственные данные о применении антибактериальных препаратов у больной с ПСХ. Результаты некоторых исследований демонстрируют важную, возможно, решающую роль кишечной микрофлоры в этиопатогенезе ПСХ, однако эти данные весьма противоречивы, так же как и результаты антибактериальной терапии.

ПСХ впервые описан в 1924 г. P. Delbet [1], но сам термин ПСХ стал использоваться только с 60-х годов прошлого столетия. Тогда же была отмечена связь между ПСХ и воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) [2]. Сегодня ПСХ рассматривается как гетерогенное патогенетически сложное заболевание с иммунологическим, экологическим, генетическим и другими потенциальными факторами развития. Однако ни одна из гипотез его этиопатогенеза не имеет четкой доказательной базы, а все исследования терапии ПСХ не дали положительных результатов. В то же время показано, что одним из важных и, возможно, решающих факторов развития ПСХ является микрофлора, в частности кишечная.

Объективные данные об истинной распространенности ПСХ отсутствуют, и расчет распространенности заболевания производится преимущественно на основании частоты выявляемости язвенного колита (ЯК). В среднем распространенность ПСХ у пациентов с ВЗК, по разным наблюдениям, колеблется от 2,4 до 7,5% [3, 4]. В то же время ВЗК при ПСХ зарегистрированы в 22-98% случаев в зависимости от региона [5-8]. Данная ассоциация, а также факт, что на фоне ПСХ как при ЯК, так и при БК в воспалительный процесс вовлечена толстая кишка [8], позволяет обсуждать этиологическую роль портальной бактериемии или токсемии в патогенезе ПСХ.

В настоящий момент при ПСХ обсуждается триггерная роль всасывания из кишечника полимеров клеточной стенки бактерий, хемотаксических пептидов. Возможно повреждающее действие на мем-

браны желчных протоков токсичных гидрофобных желчных кислот — литохолевой, дезоксихолевой, образующихся в кишечнике под действием бактерий [9]. В нескольких исследованиях зафиксирована портальная бактериемия и бактериохолия у пациентов с ПСХ/ВЗК [10, 11]. В работе J. Pohl с соавт. [11] у 40,5% пациентов с формированием доминирующей стриктуры выявлен при посеве желчи рост кишечной микрофлоры. S.N. Lichtman с соавт. было показано, что синдром избыточного бактериального роста связан с повреждением печени, в том числе желчных протоков у восприимчивых линий крыс [12, 13]. В ряде работ внутрибрюшинное и ректальное введение лабораторным животным бактериальных хемотоксинов и пептидогликанов культур *Escherichia coli*, *Streptococcus intermedius*, *Cryptosporidium parvum* вызывало асептическое воспаление с развитием негнойных холангитов [14-16]. Показано, что ассоциация ПСХ/ВЗК связана, по крайней мере, частично, с повышенной кишечной проницаемостью, наблюдающейся у некоторых пациентов с ВЗК [17]. В работах J.H. Tabibian с соавт. отмечена возможность прямой анатомической связи между кишечником и печенью, то есть энтерогапатической циркуляции [18, 19].

В нескольких исследованиях зафиксировано присутствие «патоген-ассоциированных молекулярных образцов» (ПАМО) в холангиоцитах при ПСХ [20, 21]. Это подтверждает гипотезу «негерметичной кишки» патогенеза ПСХ, которая основана на теории транслокации бактерий, их токсинов, увеличении внутрипеченочной циркуляции ПАМО, обуславливающих аномальную иммунную гиперреактивность холангиоцитов в ответ на бактериальные компоненты с последующей индукцией воспалительной реакции в портальных трактах у предрасположенных лиц [21]. Существует мнение, что холангиоциты — иммунологически активные клетки и их рецепторы способны распознавать патогены [22]. Иммунная система желчных эпителиальных клеток состоит из нескольких видов Toll-подобных рецепторов (TLR). Связывание микробных и других иммуноактивных лигандов (в том числе полисахаридов) с TLR приводит к активации различных адаптерных белков, которая может завершиться экспрессией



факторов транскрипции фиброгенеза и в конечном счете гепатобилиарным воспалением и фиброзом у предрасположенных лиц [23]. Несмотря на воздействие ПАМО, врожденная иммунная система пациентов без ПСХ, по-видимому, не активируется под действием эндотоксинов [24]. Холангиоциты у больных с ПСХ секретируют исходно высокие уровни интерлейкина-8, что продолжается после повторяющегося воздействия эндотоксинов и указывает на отсутствие толерантности к повторному воздействию эндотоксина [24]. Еще одним косвенным подтверждением микробной теории развития ПСХ можно считать повышение уровня Т-хелперов-17, которые имеют большое значение для защиты организма от бактерий и грибов. Продемонстрирована связь между повышенной реакцией микробных Т-хелперов 17 и развитием фиброза при ПСХ [25].

Исследования, направленные на выявление возможного генома ассоциации ПСХ/ВЗК выявили новый локус, возможно взаимосвязанный путем иммунорегуляции с риском развития данной нозологии [26]. При ПСХ часто определяются атипичные антинейтрофильные цитоплазматические антитела с перинуклеарным типом свечения (p-ANCA), которые, по-видимому, направлены против человеческого β -тубулина изотипа-5, перекрестно реагирующего с белком деления бактериальной клетки FtsZ. Возможно, они отражают искаженный иммунный ответ на кишечные микроорганизмы у генетически предрасположенных лиц [27].

Однако исследования демонстрируют неоднозначные результаты. Так, например, в работе, включающей 37 пациентов с ПСХ с ВЗК преимущественно в стадии ремиссии, показано, что синдром избыточного бактериального роста и увеличение кишечной проницаемости не играют важной роли в патогенезе ПСХ [28]. В другом исследовании не выявлено портальной бактериемии у больных ПСХ/ВЗК [29].

Бактериальная теория не объясняет изолированное течение ПСХ, отсутствие корреляции тяжести ВЗК с риском развития патологии печени, редкое выявление портальной бактериемии у больных ВЗК,

отсутствие влияния на развитие и прогрессирование ПСХ после проктоколектomie. Тем не менее транслокация кишечных бактерий, токсинов может быть эпизодической, трудно обнаруживаемой, и в то же время служить этиологическим фактором и ускорять прогрессирование заболевания [30].

Еще одним косвенным доказательством бактериальной теории ПСХ являются обнадеживающие положительные результаты применения антибактериальных средств наряду с отсутствием четкого эффекта от применения препаратов для лечения основных холестатических заболеваний, таких как урсодезоксихолевая кислота (УДХК) и иммуносупрессоры.

Первая серия случаев применения антибиотиков при ПСХ была описана в 1959 г. [33-31]: у 5 пациентов при применении тетрациклина в дозе 500 мг/сутки отмечалась выраженная клинико-лабораторная динамика (табл. 1). Имеются публикации и других клинических случаев применения антибактериальной терапии, прежде всего ванкомицина, при ПСХ/ВЗК [10, 31-38]. Так, у 14 педиатрических больных с ПСХ/ВЗК, получавших терапию ванкомицином в течение $54 \pm 4,3$ месяца [39] была отмечена нормализация или значительное улучшение печеночных проб, а также клиническое улучшение, при этом после отмены ванкомицина, зарегистрирован рецидив ПСХ, а повторное назначение препарата вновь привело к уменьшению симптоматики [39]. Наряду с этим опубликованы доклады о неэффективности применения антибактериальных средств в лечении ПСХ/ВЗК [30, 40, 41]. Существуют описание случаев и небольшие рандомизированные исследования по пробиотикам при ПСХ, которые дали противоречивые результаты [42, 43].

Большинство исследований эффективности антибиотиков при ПСХ проведено в последние 10 лет, в том числе двойное слепое исследование по препарату ванкомицину и метронидазолу [44, 45-48]. Во всех случаях критериями ответа на проводимую терапию были динамика клинических и лабораторных показателей (табл. 2).

Отмечена значительная положительная динамика в виде снижения биохимических маркеров холеста-

Таблица 1.
Эффективность применения антибактериальной терапии при ПСХ

Препарат	Год исследования	N (пациентов)	Доза	Курс	Эффект		
					ЩФ	АСТ	АЛТ
Тетрациклин [31]	1959	5	500 мг/сутки	1-10 мес.	↓ 45%	↓ 60%	↓ 45%
Тетрациклин [10]	1965	5	500 мг/сутки	48 нед.	↓ 21%	-	-
Метронидазол [32]	1983	1	800 мг/сутки	0,25 мес.	-	-	-
Ванкомицин [34]	1998	3	375-1000 мг/сутки	9 нед.	-	-	↓ 89%
Азитромицин (+УДХК) [37]	2007	1	500 мг/сутки, 3 дня/неделю	5 мес.	↓ 72%	↓ 31%	↓ 33%
Ванкомицин [38]	2008	14	50 мг/кг/сутки	54 ± 43 мес.	-	-	↓ 78%

Примечания: ЩФ — щелочная фосфатаза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; УДХК — урсодезоксихолевая кислота; ↓ — снижение значения показателя

за, а также риска смерти по шкале Мейо у пациентов, получавших УДХК и метронидазол [46]. В исследовании монотерапии миноциклином зарегистрирована плохая переносимость препарата, но также отмечено значительное снижение уровня ЩФ, АСТ и индекса риска по критериям Мейо [47]. J.H. Tabibian с соавт. [48] было проведено двойное слепое рандомизированное исследование. 35 пациентов с ПСХ были рандомизированы на 4 группы: низкие/высокие дозы ванкомицина или метронидазола. Во всех группах произошли значительные улучшения, по меньшей мере, по одной из контрольных точек: индекс риска по критериям Мейо ПСХ, кожный зуд. На фоне применения любых доз ванкомицина отмечалось снижение, а у отдельных пациентов даже нормализация уровня АСТ уже при первом контрольном обследовании, а в группе пациентов принимающих метронидазол, отмечена высокая частота побочных эффектов. Авторы рекомендуют низкие дозы ванкомицина для дальнейшего исследования [48].

Для иллюстрации вышесказанного опишем собственное наблюдение положительного влияния на течение ПСХ антимикробных препаратов, применяемых больной по поводу сопутствующей патологии.

Пациентка З., 33 года. Больна с 2004 г., когда впервые выявлено повышение активности АЛТ — 2 N (здесь и далее: норма 7-35 Ед/л, N — повышение уровня в ... раз от верхнего предела нормы), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) — 3N (норма 8,8-22,0 МЕ/л), щелочной фосфатазы (ЩФ) — 2N (норма 30-120 ЕД/л). С 2006 г. пациентка отмечала нарастание общей слабости, появление кожного зуда, при обследовании выявлено нарастание активности АЛТ до 3 N, при нормальных значениях АСТ, ЩФ до 10 N, ГГТП до 10 N, гиперхолестеринемия до 8,3 ммоль/л (норма — 3,32-5,75 ммоль/л). Выполнена пункционная биопсия печени, по данным гистологического заключения: лобулярный гепатит с минимальной активностью. При тщательном серологическом обследовании вирусная этиология поражения печени исключена (вирусы гепатита В, С, так и герпетическая группа). Данные за болезнь Вильсона — Коновалова не получено (суточная экскреция меди с мочой, медь сыворотки крови, церулоплазмин — референсные значения). Патогномоничные для аутоиммунных заболеваний печени аутоантитела методом непрямой реакции иммунофлюоресценции (нРИФ) не выявлены. Выставлен диагноз: хрониче-

ский неуточненный гепатит, пациентка принимала препараты УДХК (10 мг/кг/сутки), S-адеметионина без клинико-лабораторного эффекта в течение нескольких месяцев с последующей отменой.

В январе 2008 г. на фоне беременности появились жалобы на выраженный кожный зуд (до 7 баллов по визуально-аналоговой шкале), тяжесть в правом подреберье, ахоличный стул, потемнение мочи, субфебрилитет. При обследовании: повышение уровней активности АСТ до 5N, АЛТ до 10N, ЩФ до 3N, ГГТП до 10N. Проведено повторное исследование с целью исключения вирусного генеза заболевания, исключена болезнь Вильсона — Коновалова. Учитывая прогрессирование клинических симптомов, наличие семейного анамнеза (у отца болезнь Крона, илеоколит, воспалительная форма), длительность лабораторных проявлений холестаза и цитолиза было выдвинуто предположение о первичном склерозирующем холангите. При повторном обследовании антинуклеарные и антимитохондриальные антитела не выявлены, показатели протеинограммы и иммуноглобулинов — в пределах референсных значений. Магнитно-резонансная холангиография и илеоколоноскопия патологии не выявила. Проведено повторное гистологическое исследование биоптатов печени: 12.02.2008 г. «портальные тракты мелкие без значимого фиброза стромы и ее патологической клеточной инфильтрации. Желчные протоки представлен во всех портальных трактах, билиарный эпителий с явлениями минимально выраженной реактивной пролиферации, без внутриэпителиальной клеточной инфильтрации и с видимой сохранностью пограничной пластинки. Часть желчных протоков с явлениями отчетливого перидуктулярного циркулярного фиброза. Перипортальных «некрвоспалительных» изменений нет. Признаков протокового, капиллярного, внутриклеточного холестаза нет». Установлен диагноз «первичный склерозирующий холангит с поражением мелких протоков». В сентябре 2008 г. (после одобрения) пациентке назначена терапия УДХК 15 мг/кг массы тела. В следующие 6 месяцев в контрольных анализах сохранялся прежний уровень показателей холестаза и цитолиза, отмечалось прогрессирующее усиление кожного зуда до 8 баллов.

В 2012 г. у больной отмечается обострение хронического тонзиллита, рецидивирующее течение, в

Таблица 2.

Исследования по применению антибактериальных препаратов при ПСХ

Препарат	Год исследования	N (пациентов)	Доза мг/сутки	Курс /мес.	Эффект			
					ЩФ	АСТ	АЛТ	Индекс Мейо
Метронидазол (+УДХК) [46]	2004	39	600-800	36	↓ 52,4%	↓ 41,0%	↓ 67,9%	
Миноциклин [47]	2009	16	200	12	↓ 19,7%	↓ 2,8%	-	↓
Ванкомицин или метронидазол [48]	2013	18	Ванкомицин 125 или 250	3	↓ 42%	↓ 22%	-	↓
		17	Метронидазол 250 или 500	3	↓ 10%	↓ 9%	-	

Примечания; ЩФ — щелочная фосфатаза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; УДХК — урсодезоксихолевая кислота; ↓ — снижение значения показателя



связи с чем проводится комплексная антибактериальная терапия препаратами различных групп: кларитромицин, метронидазол, амоксициллин на протяжении 2 месяцев. В контрольных анализах крови от 11.2012 г. отмечалось снижение ЩФ, АЛТ до 2N, нормализация АСТ, исчезновение кожного зуда. Продолжала постоянный прием УДХК. После отмены антибактериальных препаратов в течение 2012-2013 гг. у данной пациентки наблюдалось постепенное клинико-лабораторное ухудшение течения ПСХ в виде появления утомляемости и кожного зуда (до 3-4 баллов), нарастания уровня холестаза (ЩФ до 2 N, гиперхолестеринемии до 7 ммоль/л) и цитолиза (АЛТ до 3 N, АСТ — норма). С 2014 г. больная находится на терапии препаратами УДХК в дозе 15 мг/кг/сутки, сохраняются маркеры цитолиза, холестаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Delbet P. Retrecissement du choledoque: cholecyst oduodenostomie // Bull. Mem. Soc. Nat. Chir. — 1924. — Vol. 50. — P. 1144-1146.
2. Schwartz S.I., Dale W.A. Primary sclerosing cholangitis; review and report of six cases // A.M.A. Archives of Surgery. — 1958. — Vol. 77, № 3. — P. 439-451.
3. Olsson R., Danielsson A., Jarnerot G. et al. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis // Gastroenterology. — 1991. — Vol. 100. — P. 1319-1323.
4. Rabinovitz M., Gavaler J.S., Schade R.R. et al. Does primary sclerosing cholangitis occurring in association with inflammatory bowel disease differ from that occurring in the absence of inflammatory bowel disease? A study of sixty-six subjects // Hepatology. — 1990. — Vol. 11, № 1. — P. 7-11.
5. Okada H., Mizuno M., Yamamoto K. et al. Primary sclerosing cholangitis in Japanese patients: association with inflammatory bowel disease // Acta Med Okayama. — 1996. — Vol. 50, № 5. — P. 227-235.
6. Escorsell A., Pares A., Rodes J. et al. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis in Spain // J Hepatol. — 1994. — Vol. 21. — P. 787-791.
7. Schrupf E., Abdelnoor M., Fausa O. et al. Risk factors in primary sclerosing cholangitis // J Hepatol. — 1994. — Vol. 21. — P. 1061-1066.
8. Rasmussen H.H., Fallingborg J.F., Mortensen P. B. et al. Hepatobiliary dysfunction and primary sclerosing cholangitis in patients with Crohn's disease // Scand J Gastroenterol. — 1997. — Vol. 32. — P. 604-610.
9. O'Mahony C.A., Vierling J.M. Etiopathogenesis of primary sclerosing cholangitis // Seminars in Liver Disease. — 2006. — Vol. 26, № 1. — P. 3-21.
10. Mistilis S.P., Skyring A.P., Goulston S.J. Effect of long-term tetracycline therapy, steroid therapy and colectomy in pericholangitis associated with ulcerative colitis // Australasian Annals of Medicine. — 1965. — Vol. 14, № 4. — P. 286-294.
11. Pohl J., Ring A., Stremmel W. et al. The role of dominant stenoses in bacterial infections of bile ducts in primary sclerosing cholangitis // European Journal of Gastroenterology and Hepatology. — 2006. — Vol. 18, № 1. — P. 69-74.
12. Lichtman S.N., Keku J., Clark R.L. et al. Biliary tract disease in rats with experimental small bowel bacterial overgrowth // Hepatology. — 1991. — Vol. 13, № 4. — P. 766-772.
13. Lichtman S. N., Wang J., Clark R.L. A microcholangiographic study of liver disease models in rats // Academic Radiology. — 1995. — Vol. 2, № 6. — P. 515-521.
14. Lichtman S.N., Okoruwa E.E., Keku J. et al. Degradation of endogenous bacterial cell wall polymers by the muralytic enzyme mutanolysin prevents hepatobiliary injury in genetically susceptible rats with experimental intestinal bacterial overgrowth // Journal of Clinical Investigation. — 1992. — Vol. 90, № 4. — P. 1313-1322.
15. Haruta I., Kikuchi K., Hashimoto E. et al. Long-term bacterial exposure can trigger non-suppurative destructive cholangitis associated with multifocal epithelial inflammation // Laboratory Investigation. — 2010. — Vol. 90 (4). — P. 577-588.
16. Pollheimer M.J., Trauner M., Fickert P. Will we ever model PSC? «It's hard to be a PSC model!» // Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. — 2011. — Vol. 35, № 12. — P. 792-804.
17. Welcker K., Martin A., Kulle O. et al. Increased intestinal permeability in patients with inflammatory bowel disease // European Journal of Medical Research. — 2004. — Vol. 9, № 10. — P. 456-460.
18. Tabibian J.H., O'Hara S.P., Lorusso N.F. Primary sclerosing cholangitis: the Gut-Liver axis // Clinical Gastroenterology and Hepatology. — 2012. — Vol. 10. — P. 819-820.
19. Tabibian J.H., Masyuk A.I., Masyuk T.V. et al. Cholangiocyte physiology // Comprehensive Physiology. — 2013. — Vol. 3. — P. 541-565.

В заключение следует отметить неоднозначность, а порой и противоречивость результатов многочисленных исследований в отношении роли микробного фактора в развитии ПСХ и ассоциированных с ним ВЗК. Несомненно, ПСХ является мультифакториальным заболеванием. Однако следует обратить внимание на возможно важную, но далеко не изученную роль микробного фактора в патогенезе заболевания. Спорным является вопрос эффективности антибактериальной терапии ПСХ, как патогенетического фактора ПСХ/ВЗК или эффективности лечения вторичного бактериального холангита, развившегося на фоне ПСХ [11, 30, 40, 41]. Проведение дальнейших научных изысканий в данном направлении является перспективным и целесообразным.

20. O'Hara S.P., Tabibian J.H., Splinter P.L. et al. The dynamic biliary epithelia: molecules, pathways, and disease // Journal of Hepatology. — 2013. — Vol. 58. — P. 575-582.
21. O'Hara S.P., Splinter P.L., Trusconi C.E. et al. Cholangiocyte N-Ras protein mediates lipopolysaccharide-induced interleukin 6 secretion and proliferation // Journal of Biological Chemistry. — 2011. — Vol. 286, № 35. — P. 30352-30360.
22. Chen X.M., O'Hara S.P., Nelson J.B. et al. Multiple TLRs are expressed in human cholangiocytes and mediate host epithelial defense responses to *Cryptosporidium parvum* via activation of NF- κ B // Journal of Immunology. — 2005. — Vol. 175, № 11. — P. 7447-7456.
23. Yokoyama T., Komori A., Nakamura M. et al. Human intrahepatic biliary epithelial cells function in innate immunity by producing IL-6 and IL-8 via the TLR4-NF- κ B and -MAPK signaling pathways // Liver International. — 2006. — Vol. 26, № 4. — P. 467-476.
24. Mueller T., Beutler C., Pico A.H. et al. Enhanced innate immune responsiveness and intolerance to intestinal endotoxins in human biliary epithelial cells contributes to chronic cholangitis // Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver. — 2011. — Vol. 31. — P. 1574-1588.
25. Katt J., Schwinge D., Schoknecht T. et al. Increased th17 response to pathogen stimulation in patients with primary sclerosing cholangitis // Hepatology. — 2013. — Vol. 58, № 3. — P. 1084-1093.
26. Liu J.Z., Hov J.R., Folseraas T. et al. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies nine new risk loci for primary sclerosing cholangitis // Nature Genetics. — 2013. — Vol. 45, № 6. — P. 670-675.
27. Terjung B., Sohne J., Lechtenberg B. et al. Spengler p-ANCAs in autoimmune liver disorders recognise human beta-tubulin isotype 5 and cross-react with microbial protein FtsZ // Gut. — 2010. — Vol. 59. — P. 808-816.
28. Björnsson E., Cederborg A., Akvist A. et al. Intestinal permeability and bacterial growth of the small bowel in patients with primary sclerosing cholangitis // Scandinavian Journal of Gastroenterology. — 2005. — Vol. 40, № 9. — P. 1090-1094.
29. Palmer K.R., Duerden B.I., Holdsworth C.D. Bacteriological and endotoxin studies in cases of ulcerative colitis submitted to surgery // Gut. — 1980. — Vol. 21. — P. 851-854.
30. Clemente J.C., Ursell L.K., Parfrey L.W. et al. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view // Cell. — 2012. — Vol. 148, № 6. — P. 1258-1270.
31. Rankin J.G., Boden R.W., Goulston S.J. et al. The liver in ulcerative colitis; treatment of pericholangitis with tetracycline // The Lancet. — 1959. — Vol. 274, № 7112. — P. 1110-1112.
32. Mathew K.K. Metronidazole in primary cholangitis // Journal of the Indian Medical Association. — 1983. — Vol. 80, № 2. — P. 31.
33. Kozaiwa K., Tajiri H., Sawada A. et al. Case report: three paediatric cases of primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid and sulphasalazine // Journal of Gastroenterology and Hepatology. — 1998. — Vol. 13, № 8. — P. 825-829.
34. Cox K.L., Cox K.M. Oral vancomycin: treatment of primary sclerosing cholangitis in children with inflammatory bowel disease // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. — 1998. — Vol. 27, № 5. — P. 580-583.
35. Brocchetto T., Ciccimarra E., Spaziano M. et al. Refractory primary sclerosing cholangitis becoming responsive after sulphasalazine treatment of an underlying silent colitis // Italian Journal of Pediatrics. — 2002. — Vol. 28, № 6. — P. 515-517.
36. Tada S., Ebinuma H., Saito H. et al. Therapeutic benefit of sulphasalazine for patients with primary sclerosing cholangitis // Journal of Gastroenterology. — 2006. — Vol. 41, № 4. — P. 388-389.
37. Boner A.L., Peroni D., Bodini A. et al. Piacentini Azithromycin may reduce cholestasis in primary sclerosing cholangitis: a case report and serendipitous observation // International Journal of Immunopathology and Pharmacology. — 2007. — Vol. 20, № 4. — P. 847-849.



38. Davies Y.K., Cox K.M., Abdullah B.A. et al. Long-term treatment of primary sclerosing cholangitis in children with oral vancomycin: an immunomodulating antibiotic // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. — 2008. — Vol. 47, № 1. — P. 61-67.

39. Davies Y.K., Tsay C.J., Caccamo D.V. et al. Successful treatment of recurrent primary sclerosing cholangitis after orthotopic liver transplantation with oral vancomycin // *Case Rep Transplant*. — 2013. — Vol. 5. — P. 314292-314292.

40. Duboc H., Rajca S., Rainteau D. et al. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases // *Gut*. — 2013. — Vol. 62, № 4. — P. 531-539.

41. DuPont A.W., DuPont H.L. The intestinal microbiota and chronic disorders of the gut // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. — 2011. — № 8. — P. 523-531.

42. Shimizu M., Iwasaki H., Mase S. et al. Successful treatment of primary sclerosing cholangitis with a steroid and a probiotic // *Case Reports in Gastroenterology*. — 2012. — Vol. 6. — P. 249-253.

43. Vleggaar F.P., Monkelbaan J.F., Van K.J. Erpecum Probiotics in primary sclerosing cholangitis: a randomized placebo-controlled

crossover pilot study // *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. — 2008. — Vol. 20, № 7. — P. 688-692.

44. Tabibian J.H., Lindor K.D. Primary sclerosing cholangitis: a review and update on therapeutic developments // *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. — 2013. — Vol. 7. — P. 103-114.

45. Elfaki D.A.H., Lindor K.D. Antibiotics for the treatment of primary sclerosing cholangitis // *American Journal of Therapeutics*. — 2011. — Vol. 18, № 3. — P. 261-265.

46. Färkkilä M., Karvonen A.L., Nurmi H. et al. Metronidazole and ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis: a randomized placebo-controlled trial // *Hepatology*. — 2004. — Vol. 40, № 6. — P. 1379-1386.

47. Silveira M. G., Torok N. J., Gossard A.A. et al. Minocycline in the treatment of patients with primary sclerosing cholangitis: results of a pilot study // *American Journal of Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 104, № 1. — P. 83-88.

48. Tabibian J.H., Weeding E., Jorgensen R.A. et al. Randomised clinical trial: vancomycin or metronidazole in patients with primary sclerosing cholangitis — A Pilot Study // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. — 2013. — Vol. 37. — P. 604-612.

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

Перед тем как отправить статью в редакцию журнала «Практическая медицина», проверьте:

- Направляете ли Вы отсканированное рекомендательное письмо учреждения, заверенное ответственным лицом (проректор, зав. кафедрой, научный руководитель), отсканированный лицензионный договор.
- Резюме не менее 6–8 строк на русском и английском языках должно отражать, что сделано и полученные результаты, но не актуальность проблемы.
- Рисунки должны быть черно-белыми, цифры и текст на рисунках не менее 12-го кегля, в таблицах не должны дублироваться данные, приводимые в тексте статьи. Число таблиц не должно превышать пяти, таблицы должны содержать не более 5–6 столбцов.
- Цитирование литературных источников в статье и оформление списка литературы должно соответствовать требованиям редакции: список литературы составляется **в порядке цитирования источников**, но не по алфавиту.

Журнал «Практическая медицина» включен Президиумом ВАК в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.