



# Прогностические модели первичного склерозирующего холангита

А.И. Долгушина<sup>1</sup>, А.А. Селянина<sup>1,\*</sup>, В.В. Дубровина<sup>1</sup>, Г.А. Исянгильдина<sup>1</sup>,  
Е.Р. Олевская<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Российская Федерация

**Цель исследования:** Изучить значимость прогностических шкал на когорте пациентов с первичным склерозирующим холангитом, проживающих в Челябинской области.

**Материалы и методы.** В исследование включен 21 пациент с подтвержденным диагнозом первичного склерозирующего холангита (ПСХ) и длительностью заболевания не менее двух лет. Исследуемой первичной конечной точкой являлся летальный исход. На основании данных медицинских карт производили расчет шкалы MELD, Mayo Risk Score, Amsterdam-Oxford PSC Score, PREsTo score и UK-PSC Score. Статистическая обработка проводилась при помощи программы SPSS Statistics v.22.

**Результаты.** Ретроспективная оценка риска летальности по шкале MELD, Mayo Risk Score и Amsterdam-Oxford PSC Score не выявила статистически значимой разницы между умершими и выжившими пациентами. Наибольшую прогностическую ценность показала шкала UK-PSC Score ( $p = 0,046$ ).

**Заключение.** Новая прогностическая модель UK-PSC Score показала преимущества в прогнозировании летального исхода у пациентов ПСХ по сравнению с другими шкалами.

**Ключевые слова:** первичный склерозирующий холангит, новые прогностические модели, прогноз, выживаемость, цирроз печени

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Долгушина А.И., Селянина А.А., Дубровина В.В., Исянгильдина Г.А., Олевская Е.Р. Прогностические модели первичного склерозирующего холангита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(5):43–50. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-5-43-50>

## Prognostic Models of Primary Sclerosing Cholangitis

Anastasia I. Dolgushina<sup>1</sup>, Anna A. Selyanina<sup>1,\*</sup>, Viktoria V. Dubrovina<sup>1</sup>, Gulnaz A. Isyangildina<sup>1</sup>, Elena R. Olevskaya<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

<sup>2</sup> Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

**Aim:** to study the significance of prognostic scales in a target group of patients with primary sclerosing cholangitis (PSC) living in the Chelyabinsk region.

**Materials and methods.** The study included 21 patients with a confirmed diagnosis of primary sclerosing cholangitis (PSC) and a disease duration of at least two years. The primary endpoint studied was death. The MELD, Mayo Risk Score, Amsterdam-Oxford PSC Score, PREsTo score, and UK-PSC Score scales were calculated based on the medical records. Statistical processing was carried out using the SPSS Statistics v.22 application.

**Results.** A retrospective assessment of the risk of mortality using the MELD, Mayo Risk Score and Amsterdam-Oxford PSC Score did not reveal a statistically significant difference between deceased and surviving patients. The UK-PSC Score scale showed the highest predictive value ( $p = 0.046$ ).

**Conclusion.** The new predictive model UK-PSC Score showed advantages in predicting death in PSC patients compared to other scales.

**Keywords:** primary sclerosing cholangitis, new prognostic models, prognosis, survival, liver cirrhosis

**For citation:** Dolgushina A.I., Selyanina A.A., Dubrovina V.V., Isyangildina G.A., Olevskaya E.R. Prognostic Models of Primary Sclerosing Cholangitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(5):43–50. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-5-43-50>

## Введение

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) — хроническое иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся воспалением, фиброзом и деформацией внутри- и/или внепеченочных желчных протоков, приводящее к холестазу, формированию билиарных стриктур и фиброза печени [1–3]. Несмотря на то что патогенез ПСХ изучен не в полной мере, большое количество исследований подтверждает существование генетической предрасположенности к данному заболеванию [4]. Характерная ассоциация ПСХ и воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) стала основой для формирования патогенетических концепций, в которых индукция и поддержание воспаления в билиарном тракте связаны с транслокацией бактериальных продуктов (компонентов клеточной стенки бактерий, пептидов) вследствие повышенной кишечной проницаемости и хомингом Т-лимфоцитов, активированных в кишечнике, в желчные протоки. Помимо этого, накоплены данные о роли нарушения гомеостаза желчи [5].

При относительной редкости заболевания, от 0,5 до 6 на 100 000 жителей [6, 7], течение ПСХ ассоциировано с высокой частотой неблагоприятных исходов: злокачественных новообразований билиарного тракта, печени, поджелудочной железы, колоректальным раком (КРР), развитием билиарного цирроза и необходимостью трансплантации печени [8, 9]. Ранее проведенные исследования показали, что онкологические заболевания являлись причиной смерти в 44 %, декомпенсации патологии печени в 37 % случаев ПСХ [10]. По данным J.J. Tischendorf et al., в структуре смертности больных ПСХ на долю холангиокарциномы приходится 58 %, в то время как от печеночной недостаточности и кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода умирают 30 и 9 % больных соответственно [11].

Согласно анализу базы данных центров трансплантологии в Нидерландах, опубликованному в 2013 г., наиболее частая причина смерти больных с ПСХ — холангиокарцинома (32 %), среди других причин летальных исходов — печеночная недостаточность (15 %), посттрансплантационные осложнения (9 %) и КРР (8 %) [6, 7]. По данным мультицентрового ретроспективного исследования, проведенного в странах Европы, Северной Америки, Австралии, в период с 1980 по 2010 г. и включавшего 7121 пациента, опухоли гепатобилиарной системы диагностированы у 10,9 % пациентов с ПСХ. Риск холангиокарциномы, которая была самым частым новообразованием, увеличивался с возрастом. В целом неблагоприятные события реже развивались у пациентов с ПСХ малых протоков и у женщин. Пациенты с язвенным колитом (ЯК) имели более высокий риск прогрессирования заболевания печени по сравнению с пациентами с болезнью Крона (относительный риск (ОР)

1,56;  $p < 0,001$ ) или без ВЗК (ОР 1,15;  $p = 0,002$ ) [12]. Большое популяционное исследование, проведенное в Англии в период с 2006 по 2016 г. и включавшее 284 560 пациентов с ВЗК, среди которых у 2588 выявлен ПСХ, показало, что пациенты с сочетанием ВЗК и ПСХ имели более высокий риск смерти (ОР 3,20;  $p < 0,001$ ). По результатам данного исследования к факторам, увеличивающим риск неблагоприятных исходов ПСХ, относились: возраст младше 40 лет при постановке диагноза, афро-карибская раса и мужской пол. ПСХ увеличивал риск холангиокарциномы (ОР 28,46), гепатоцеллюлярной карциномы (ОР 21,00), рака поджелудочной железы (ОР 5,26) и рака желчного пузыря (ОР 9,19) ( $p < 0,001$  для всех). У пациентов с сочетанным течением ВЗК и ПСХ отмечено повышение риска КРР (ОР 2,43;  $p < 0,001$ ) и более ранний возраст развития КРР (59 лет против 69 лет без ПСХ;  $p < 0,001$ ) [13].

Данные, полученные в обсервационных исследованиях, способствовали поиску различных маркеров, обладающих прогностической ценностью для больных ПСХ (табл. 1). Подтверждение того, что снижение щелочной фосфатазы (ЩФ) при назначении урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) может предсказать исходы при первичном билиарном холангите [14], вдохновило на изучение этого показателя у пациентов с ПСХ. В исследованиях не было показано существенной разницы в долгосрочных прогнозах между пациентами с ПСХ, получавшими УДХК (17–23 мг/кг/день) или плацебо. Несмотря на это, у пациентов с более низким уровнем ЩФ была зафиксирована более высокая продолжительность жизни и низкий риск развития холангиокарциномы независимо от приема УДХК [15, 16]. В ретроспективном исследовании, проведенном в Великобритании (2019 г.), показано, что у пациентов с ПСХ повышение уровня ЩФ в 2,4 раза ассоциировано со снижением 10-летней выживаемости [17]. В настоящее время ведется поиск других лабораторных маркеров, включая протеомный анализ желчи пациентов с ПСХ, холангиокарциномой в сравнении со здоровыми лицами [18].

В качестве параметров прогностических моделей рассматривались данные различных визуализирующих методик. В ретроспективном исследовании спленомегалия (более 120 мм) ассоциирована с неблагоприятными исходами у пациентов с ПСХ [22]. Поскольку типичные холангиографические изменения определяют диагноз ПСХ, некоторые прогностические балльные системы включали характеристики желчных протоков. В целом наличие доминантной стриктуры по данным ЭРХПГ закономерно ухудшало выживаемость, а эндоскопическое лечение улучшало прогноз в этой ситуации [23]. В настоящее время риск осложнений диагностической ЭРХПГ снижает ее применимость в клинической практике. Попытки включения различных признаков холангиопатии, полученных

Таблица 1. Связь лабораторных маркеров с прогнозом ПСХ

Показатель	Характерные изменения	Связь с прогнозом
ЩФ	Снижение < 1,5 ВГН в течение 2-х лет [14]; на 40 % от исходных значений в течение 1 года [16]	Факторы, ассоциированные с лучшей выживаемостью
	Повышение уровня ЩФ в 2,4 раза	Снижение 10-летней выживаемости [17]
Билирубин	Повышение билирубина более 3 месяцев	Ассоциировано с худшим прогнозом, этот показатель включен практически во все прогностические шкалы
Альбумин	Снижение является признаком печеночной недостаточности	Входит во многие прогностические шкалы, чувствительность невысока на ранних стадиях болезни
Анти-GP2	Наличие панкреатических аутоантител	Возможная ассоциация с холангиокарциномой [19]
ИЛ-8	Повышение в сыворотке крови и желчи	Показана связь с тяжестью ПСХ и неблагоприятным прогнозом [20]
Var-1	Повышение экспрессии в ткани печени пациентов с ПСХ	Связь с клиническими исходами ПСХ отмечена в двух независимых группах пациентов в рамках одного исследования [21]

Примечание: ЩФ — щелочная фосфатаза, ВГН — верхняя граница нормы, Анти-GP2 — антитела к гликопротеину2 (GP2) centroacinarных клеток поджелудочной железы, ИЛ-8 — интерлейкин 8, Var-1 (Vascular adhesion protein-1) — белок сосудистой адгезии-1, регулирующий процесс лимфоцит-эндотелиоцитарного взаимодействия.

при магнитно-резонансной томографии (МРТ), в прогностические модели ПСХ привели к противоречивым результатам [24].

Определение стадии фиброза печени играет ключевую роль для оценки прогноза при хронических заболеваниях печени любой этиологии [25]. Гистологическое исследование ткани печени с оценкой стадии по Ludwig является эталоном диагностики фиброза при ПСХ, позволяющим оценить дальнейшее прогрессирование заболевания. Среди неинвазивных тестов оценки фиброза особого внимания заслуживает панель прямых биохимических маркеров фиброза Enhanced Liver Fibrosis (табл. 2). Показатели жесткости печени, полученные с помощью транзитной эластографии в модели предикторов смерти и трансплантации печени, изучались на большой когорте пациентов [26]. Магнитно-резонансная спектрография как высокочувствительный метод оценки фиброза также имеет перспективы для включения в модели прогноза ПСХ, но высокая стоимость и малая доступность ограничивают применение этого метода [27]. При развитии цирроза печени (ЦП) 7-летняя выживаемость пациентов с ПСХ в зависимости от класса А, В и С по Чайлд-Пью составляет 90, 68 и 25 % соответственно [12]. Современные руководства рекомендуют при ПСХ, как и при ЦП другой этиологии, ориентироваться на показатель MELD (Model for Endstage Liver Disease) для определения времени проведения трансплантации печени [1–3]. В то же время гетерогенность популяции пациентов с ПСХ, высокая вероятность неблагоприятных исходов, помимо декомпенсации ЦП, приводят к поиску новых прогностических инструментов [28].

### Оценка риска Мэйо (Mayo Risk Score и revised Mayo Risk Score)

Первая модель, оценивающая выживаемость пациентов с ПСХ, разработана в клинике Мэйо (Mayo

Clinic) и опубликована в 1989 г. Первоначально она включала 5 переменных: возраст, уровень билирубина, гистологическую стадию, гемоглобин и наличие ВЗК. В дальнейшем эта модель была модифицирована (модель Королевского колледжа, мультицентровая модель), доработана и исследована на когорте 305 пациентов из Швеции. Оценка риска Мэйо (или Скандинавская модель), опубликованная в 1996 г., включала 4 переменные: возраст, уровень билирубина, гистологическую стадию и спленомегалию. Необходимость биопсии печени существенно ограничивала применение этой прогностической формулы, в связи с чем в 2000 году была опубликована пересмотренная оценка риска Мэйо (revised Mayo Risk Score, rMRS), в которой отсутствуют гистологическая стадия и субъективные переменные. По результатам исследования, включающего 405 пациентов с ПСХ, выявлена сопоставимая точность rMRS с исходной моделью [29]. Одним из основных недостатков rMRS, в связи с чем потребовалась разработка других прогностических моделей, является оценка общей смертности от всех причин при отсутствии возможности расчета прогноза времени до трансплантации печени и других клинически значимых конечных точек.

### Модель Амстердама — Оксфорда (Amsterdam-Oxford PSC Score)

Модель была разработана на когорте из 692 пациентов с ПСХ, включая сочетание ПСХ и аутоиммунного гепатита (АИГ), и валидизирована на 264 пациентах. Конечными точками являлись смерть или трансплантация печени. Расчет производился на основании семи переменных, особенно моделью являлось включение подтипов ПСХ: мелких или крупных протоков. Следует отметить, что в исследование было включено небольшое количество пациентов с ПСХ мелких протоков [30].

## Enhanced Liver Fibrosis (ELF)

ELF представляет собой неинвазивный тест, оценивающий три маркера метаболизма печеночного матрикса в сыворотке крови, которые экспрессируются на ранних стадиях фиброгенеза: гиалуроновую кислоту, тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (TIMP-1), N-терминальный пептид проколлагена III (P3NP). Более высокие показатели ELF отмечены у больных ПСХ (305 пациентов с ПСХ крупных протоков), чем у больных ЯК и здоровых лиц, а также ассоциированы с плохой выживаемостью [31]. Интересно, что повышение ELF > 9,8 отмечено при холангиокарциноме, в том числе и без ПСХ (ОР 4,91 (95 % ДИ 1, 19–20, 21) [32].

## UK-PSC Score

В 2019 г. были опубликованы результаты применения новой шкалы оценки риска у 1001 пациента по данным центров трансплантации Великобритании. Авторы представили две модели: для краткосрочного и долгосрочного прогноза. При этом в модели для расчета 10-летней выживаемости используются данные (табл. 2), полученные в динамике через 2 года наблюдения. Особенностью этого исследования являлось параллельное изучение генетических маркеров, однако при их включении в модель не было получено увеличения ее прогностической ценности, в связи с чем они не вошли в окончательную версию UK-PSC Score [17].

## PREsTo score

Последней предложенной моделью является шкала PREsTo (Primary Sclerosing Cholangitis Risk Estimate Tool). Особенностью ее является разработка и отбор переменных с помощью компьютерной программы, использование в качестве конечной точки декомпенсации ЦП и жесткие критерии включения. Исключались пациенты с ПСХ мелких протоков, сочетанием с АИГ, больные с индексом MELD > 14 баллов и/или портальной гипертензией. В когорту вошли 787 пациентов со средним сроком наблюдения 6 лет, когорта валидации включала 278 пациентов из центров Северной Америки и Норвегии со средним сроком наблюдения 4,21 года [33]. В 2021 г. опубликован обзор, сравнивающий прогностические модели ПСХ [28]. Авторы отмечают сложность сопоставления прогностических шкал, связанную с различными конечными точками, временными горизонтами и критериями включения в исследование. Тем не менее все модели были сопоставимы с rMRS и обладали хорошими статистическими характеристиками. В обзоре подчеркивается необходимость дальнейших исследований и валидации моделей в различных популяциях пациентов с ПСХ.

**Цель исследования:** изучить значимость прогностических шкал на когорте пациентов с ПСХ, проживающих в Челябинской области.

## Материалы и методы

В период с 2019 по 2021 г. проведено ретроспективное исследование, включившее пациентов

Таблица 2. Прогностические модели ПСХ

Модель	Переменные	Конечные точки и временной период	Ссылка на калькулятор
Оценка риска Мэйо (rMRS)	Возраст, общий билирубин, АСТ, кровотечение из ВРВП, альбумин	Оценка общей выживаемости за 4 года	<a href="http://www.psc-literature.org/mrscalc.htm">www.psc-literature.org/mrscalc.htm</a>
Модель Амстердама – Оксфорда (Amsterdam-Oxford PSC Score)	Подтип ПСХ, возраст на момент постановки диагноза, альбумин, тромбоциты, АСТ, ЩФ, билирубин	Выживаемость до трансплантации печени в течение 1 года. Возможен расчет 5-, 10- и 15-летнего прогноза	<a href="http://sorted.co/psc-calculator">sorted.co/psc-calculator</a>
Enhanced Liver Fibrosis (ELF)	Гиалуроновая кислота, TIMP-1, P3NP	Смерть или трансплантация печени в течение 4 и 10 лет	—
UK-PSC Score	Краткосрочный риск: билирубин, альбумин, гемоглобин и тромбоциты	Выживаемость до трансплантации в течение 2 лет	<a href="http://www.uk-psc.com/resources/the-uk-psc-risk-scores">www.uk-psc.com/resources/the-uk-psc-risk-scores</a>
	Долгосрочный риск: возраст на момент постановки диагноза, билирубин, ЩФ, тромбоциты, поражение внепеченочных протоков, кровотечение из ВРВП	Выживаемость до трансплантации в течение 10 лет	
Primary Sclerosing Cholangitis Risk Estimate Tool (PREsTo score)	Билирубин, альбумин, ЩФ, тромбоциты, АСТ, гемоглобин, натрий, возраст пациента и количество лет с момента постановки диагноза ПСХ	Печеночная декомпенсация 1–5 лет	<a href="http://rtools.mayo.edu/PRESTO_calculator">rtools.mayo.edu/PRESTO_calculator</a>

Примечание: АСТ – аспаратаминотрансфераза, ВРВП – варикозное расширение вен пищевода, ПСХ – первичный склерозирующий холангит, ЩФ – щелочная фосфатаза, TIMP-1 – тканевой ингибитор металлопротеиназы-1, P3NP – N-терминальный пептид проколлагена III

Таблица 3. Характеристика пациентов с ПСХ, включенных в исследование

Показатель	Пациенты с ПСХ, <i>n</i> = 21
Пол (м/ж), <i>n</i> (%)	14 (66,7) / 7 (33,3)
Возраст на момент постановки диагноза, лет, Ме (ИИ)	40,5 (26,0; 51,5)
Курение, <i>n</i> (%)	2 (9,5)
Сочетание ПСХ и IgG4-ассоциированного холангита, <i>n</i> (%)	1 (4,8)
Сочетание ПСХ и аутоиммунного гепатита, <i>n</i> (%)	3 (14,3)
ПСХ мелких протоков, <i>n</i> (%)	8 (38,1)
ПСХ крупных протоков, <i>n</i> (%)	13 (61,9)
Язвенный колит, <i>n</i> (%)	19 (90,5)
Цирроз печени, <i>n</i> (%)	6 (28,6)
Цирроз печени класс А по Чайлд-Пью, <i>n</i> (%)	4 (19)
Цирроз печени класс В по Чайлд-Пью, <i>n</i> (%)	1(4,8)
Цирроз печени класс С по Чайлд-Пью, <i>n</i> (%)	1(4,8)

Примечание: ПСХ – первичный склерозирующий холангит.

с подтвержденным диагнозом ПСХ и длительностью заболевания не менее двух лет. В исследование включен 21 пациент, среди них 14 (66,7 %) мужчин и 7 (33,3 %) женщин. Диагноз ПСХ устанавливался в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [1–3]. Исследуемой первичной конечной точкой являлся летальный исход. На основании данных медицинских карт в период за два года до включения в исследование или летального исхода производили расчет шкалы MELD, Mayo Risk Score, Amsterdam-Oxford PSC Score, PREsTo score. В соответствии с требованиями для использования показателя UK-PSC Score учитывались результаты лабораторных анализов, полученные на момент постановки диагноза и спустя один год после постановки диагноза. Статистическая обработка проводилась при помощи программы SPSS Statistics v.22. Качественные данные представлены в виде частот и долей, количественные в виде медианы и интерквартильного интервала. Для сравнения качественных показателей использовался точный критерий Фишера, статистическая значимость разницы в количественных данных анализировалась при помощи *U*-критерия Манна – Уитни.

## Результаты и обсуждение

Общая характеристика пациентов на момент включения в исследование представлена в таблице 3. В течение периода наблюдения с медианой в 48 (34,8–72,0) месяцев 3 (14,3 %) пациента достигли исследуемой первичной конечной точки (летальный исход). Причинами летального исхода у двоих пациентов послужила печеночная недостаточность (срок наблюдения 60 и 204 месяца) и у одного – КРР (срок наблюдения 24 месяца).

При расчете прогностических показателей за высокий риск летального исхода по шкале MELD был

взят уровень выше 14 баллов [3]. Оценка риска летальности по шкале MELD не выявила статистически значимой разницы ( $p = 0,386$ ) в сравниваемых группах (табл. 4). Мы не зафиксировали высокого риска по Mayo Risk Score ни у одного из умерших пациентов. Высокий риск летального исхода по данным Amsterdam-Oxford PSC Score устанавливался при значении индекса более 2, при анализе расчета данного показателя на исследуемой группе пациентов была обнаружена тенденция к более частой встречаемости высокого риска летального исхода среди умерших больных, однако данное различие не достигало статистической значимости ( $p = 0,140$ ). Шкалой, которая показала наибольшую прогностическую ценность, стала UK-PSC Score, по результатам которой высокий риск летального исхода устанавливался при значении показателя выше  $-0,8146346$  ( $p = 0,046$ ). Критериям включения для расчета риска декомпенсации ЦП по шкале PREsTo score соответствовали 7 (35 %) пациентов, медиана вероятности декомпенсации цирроза была выше в группе умерших пациентов, но в связи с малой выборкой данный показатель не был статистически значимым.

## Обсуждение

В настоящее время основным прогностическим показателем, который используют для определения очередности постановки пациента в лист ожидания на трансплантацию печени вне зависимости от этиологии заболевания, является шкала MELD. Однако гетерогенная природа ПСХ, медленное прогрессирование и разнообразие исходов ограничивают прогностическую ценность данного индекса. Применение современных моделей прогноза ПСХ существенно затруднено в связи с тем, что существующие данные основаны на разных исследуемых популяциях, первичных конечных

Таблица 4. Сравнительная характеристика результатов анализа расчета прогностических шкал у больных ПСХ

Показатель	Пациенты с ПСХ, умершие в период наблюдения, n = 3 (14,3 %)	Пациенты с ПСХ, выжившие в период наблюдения, n = 18 (85,7 %)	p
MELD			
Более 14 баллов по шкале MELD, n (%)	1 (33,3)	2 (11,1)	0,386
гMRS			
Высокий риск летального исхода по гMRS, n (%)	0	1 (5,6)	-
UK-PSC Score			
Высокий риск летального исхода по шкале UK-PSC Score, n (%)	2 (66,7)	1 (5,6)	0,046*
PREsTo score*			
Риск декомпенсации ЦП в течение 1 года по шкале PREsTo, %	2,2 (2,2; 2,2)	0,8 (0,5; 1,5)	0,143
Риск декомпенсации ЦП в течение 5 лет по шкале PREsTo, %	15,2 (15,2; 15,2)	5,4 (3,4; 10,0)	0,143
Amsterdam-Oxford PSC Score			
Высокий риск летального исхода по шкале Amsterdam-Oxford PSC Score, n (%)	2 (66,7)	3 (16,7)	0,140

Примечание: \* – расчет по шкале PREsTo score производился одному умершему и пяти выжившим пациентам.

точках и сроках наблюдения. В исследуемой выборке расчет индексов осуществлялся за два года до первичной конечной точки (минимальный срок наблюдения в группе умерших). Шкала MELD и индекс гMRS не показали значимых различий у пациентов в зависимости от исхода. Высокий риск летального исхода по Amsterdam-Oxford PSC Score был у двух из трех умерших пациентов, однако в группе выживших пациентов высокие значения зафиксированы в 16,7 % случаев. Сложность применения PREsTo score связана с жесткими критериями включения, что не позволило проанализировать предсказательную значимость этого индекса. По результатам нашего анализа наибольшей прогностической ценностью при оценке риска летального исхода у больных ПСХ обладала шкала UK-PSC Score. Результат применения этой модели показал высокий риск у двух из трех умерших пациентов и только у одного больного в группе выживших. Преимуществом данного индекса является

динамическая оценка клинико-лабораторных показателей: на момент постановки диагноза и через год после начала наблюдения. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения этой шкалы на большей выборке пациентов.

## Заключение

Несмотря на то что ПСХ остается заболеванием с неблагоприятным исходом, оценка прогноза заболевания может служить основой для разработки алгоритмов ведения пациентов. Современные прогностические модели различаются по используемым параметрам, интервалам наблюдения и конечным точкам. UK-PSC Score продемонстрировала прогностическую значимость у пациентов с летальным исходом, включенным в исследование, что свидетельствует о перспективности дальнейшего применения этой шкалы для оценки индивидуального риска в реальной клинической практике.

## Литература / References

- Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Шифрин О.С., Маев И.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2015;25(2):41–57. [Ivashkin V.T., Shirokova E.N., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Shifrin O.S., Maev I.V., et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society for the Study of the Liver on the diagnosis and treatment of cholestasis. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2015;25(2):41–57 (In Russ.)].
- Chapman M.H., Thorburn D., Hirschfield G.M., Webster G.G.J., Rushbrook S.M., Alexander G., et al. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut.* 2019;68(8):1356–78. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317993
- Lindor K.D., Kowdley K.V., Harrison M.E. American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(5):646–59. DOI: 10.1038/ajg.2015.112
- Ji S.G., Juran B.D., Mucha S., Folseraas T., Jostins L., Melum E., et al. Genome-wide association study of primary sclerosing cholangitis identifies new risk loci and quantifies the genetic relationship with inflammatory bowel disease. *Nat Genet.* 2017;49(2):269–73. DOI: 10.1038/ng.3745
- Karlsen T.H., Folseraas T., Thorburn D., Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis – a comprehensive review. *J Hepatol.* 2017;67(6):1298–323. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.07.022

6. Molodecky N.A., Kareemi H., Parab R., Barkema H.W., Quan H., Myers R.P., Kaplan G.G. Incidence of primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2011;53(5):1590–9. DOI: 10.1002/hep.24247
7. Boonstra, K., Weersma, R.K., van Erpecum, K.J., Rauws, E.A., Spanier, B.W.M., Poen, A.C., et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2013;58(6):2045–55. DOI: 10.1002/hep.26565
8. Vlăduț C., Ciocirlan M., Bilous D., Șandru V., Stanilie M., Panic N., et al. An Overview on Primary Sclerosing Cholangitis. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(3):754. DOI: 10.3390/jcm9030754
9. Пазенко Е.В., Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.А., Габрусская Т.В., Герасимова О.А. Особенности течения первичного склерозирующего холангита, сочетающегося с воспалительными заболеваниями кишечника. *ЭуКГ*. 2017;10(146): 33–39. [Pazenko E.V., Raykhelson K.L., Kondrashina E.A., Gabrusskaya T.V., Gerasimova O.A. Features of the course of primary sclerosing cholangitis, combined with inflammatory bowel diseases. *EiCG*. 2017;10(146): 33–39 (In Russ.)].
10. Bergquist A., Ekblom A., Olsson R., Kornfeldt D., Lööf L., Danielsson A., et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2002;36(3):321–7. DOI: 10.1016/S0168-8278(01)00288-4
11. Tischendorf J.J., Hecker H., Krüger M., Manns M.P., Meier P.N. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: A single center study. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(1):107–14. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00872.x
12. Weismüller T.J., Trivedi P.J., Bergquist A., Imam M., Lenzen H., Ponsioen C.Y., et al. International PSC Study Group. Patient Age, Sex, and Inflammatory Bowel Disease Phenotype Associate With Course of Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology*. 2017;152(8):1975–84.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.02.038
13. Trivedi P.J., Crothers H., Mytton J., Bosch S., Iqbal T., Ferguson J., Hirschfield G.M. Effects of Primary Sclerosing Cholangitis on Risks of Cancer and Death in People With Inflammatory Bowel Disease, Based on Sex, Race, and Age. *Gastroenterology*. 2020;159(3):915–28. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.049
14. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67(1):145–72. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.022
15. Al Mamari S., Djordjevic J., Halliday J.S., Chapman R.W. Improvement of serum alkaline phosphatase to < 1.5 upper limit of normal predicts better outcome and reduced risk of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2013;58(2):329–34. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.10.013
16. Lindström L., Hulcrantz R., Boberg K.M., Friis-Liby I., Bergquist A. Association between reduced levels of alkaline phosphatase and survival times of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(7):841–6. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.12.032
17. Goode E.C., Clark A.B., Mells G.F., Srivastava B., Spiess K., Gelson W.T.H., et al. Factors Associated With Outcomes of Patients With Primary Sclerosing Cholangitis and Development and Validation of a Risk Scoring System. *Hepatology*. 2019;69(5):2120–35. DOI: 10.1002/hep.30479
18. Rupp C., Bode K.A., Leopold Y., Sauer P., Gotthardt D.N. Pathological features of primary sclerosing cholangitis identified by bile proteomic analysis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018;1864(4):1380–9. DOI: 10.1016/j.bbdis.2017.09.012
19. Jendrek S.T., Gotthardt D., Nitzsche T., Widmann L., Korf T., Michaels M.A., et al. Anti-GP2 IgA autoantibodies are associated with poor survival and cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2017;66(1):137–44. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311739
20. Vesterhus M., Holm A., Hov J.R., Nygård S., Schruppf E., Melum E., et al. Novel serum and bile protein markers predict primary sclerosing cholangitis disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2017;66(6):1214–22. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.01.019
21. Trivedi P.J., Tickle J., Vesterhus M.N., Eddowes P.J., Bruns T., Vainio J., et al. Vascular adhesion protein-1 is elevated in primary sclerosing cholangitis, is predictive of clinical outcome and facilitates recruitment of gut-tropic lymphocytes to liver in a substrate-dependent manner. *Gut*. 2018;67(6):1135–45. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312354
22. Ehlken H., Wroblewski R., Corpechot C., Arrivé L., Lezius S., Hartl J., et al. Spleen size for the prediction of clinical outcome in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2016;65(7):1230–2. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311452
23. Björnsson E., Lindqvist-Ottosson J., Asztely M., Olsson R. Dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(3):502–8. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.04106.x
24. Petrovic B.D., Nikolaidis P., Hammond N.A., Martin J.A., Petrovic P.V., Desai P.M., Miller F.H. Correlation between findings on MRCP and gadolinium-enhanced MR of the liver and a survival model for primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci*. 2007;52(12):3499–506. DOI: 10.1007/s10620-006-9720-1
25. Шептулина А.Ф., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Ненвазивные методы диагностики фиброза печени у больных первичным билиарным циррозом и первичным склерозирующим холангитом: роль непрямых сывороточных маркеров. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(3):52–63. [Sheptulina A.F., Shirokova Y.N., Ivashkin V.T. Noninvasive diagnostic methods of liver fibrosis in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: role of indirect serological markers. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(3):52–63 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-52-63
26. de Vries E.M., de Krijger M., Färkkilä M., Arola J., Schirmacher P., Gotthardt D., et al. Validation of the prognostic value of histologic scoring systems in primary sclerosing cholangitis: An international cohort study. *Hepatology*. 2017;65(3):907–19. DOI: 10.1002/hep.28963
27. Eaton J.E., Dzyubak B., Venkatesh S.K., Smyrk T.C., Gores G.J., Ehman R.L., et al. Performance of magnetic resonance elastography in primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(6):1184–90. DOI: 10.1111/jgh.13263
28. Schmeltzer P.A., Russo M.W. Systematic Review of Prognostic Models Compared to the Mayo Risk Score for Primary Sclerosing Cholangitis. *J Clin Med*. 2021;28(19):4476. DOI: 10.3390/jcm10194476
29. Kim W.R., Therneau T.M., Wiesner R.H., Poterucha J.J., Benson J.T., Malinchoc M., et al. A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc*. 2000;75(7):688–94. DOI: 10.4065/75.7.688
30. Goet J.C., Floreani A., Verhelst X., Cazzagon N., Perini L., Lammers W.J., et al. Validation, clinical utility and limitations of the Amsterdam-Oxford model for primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2019;71(5):992–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.06.012
31. Vesterhus M., Hov J.R., Holm A., Schruppf E., Nygård S., Godang K., et al. Enhanced liver fibrosis score predicts transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2015;62(1):188–97. DOI: 10.1002/hep.27825
32. Saffiotti F., Roccarina D., Vesterhus M., Hov J.R., Rosenberg W., Pinzani M., et al. Cholangiocarcinoma is associated with a raised enhanced liver fibrosis score independent of primary sclerosing cholangitis. *Eur J Clin Invest*. 2019;49(5):e13088. DOI: 10.1111/eci.13088
33. Eaton J.E., Vesterhus M., McCauley B.M., Atkinson E.J., Schlicht E.M., Juran B.D., et al. Primary Sclerosing Cholangitis Risk Estimate Tool (PRESto) Predicts Outcomes of the Disease: A Derivation and Validation Study Using Machine Learning. *Hepatology*. 2020;71:214–24. DOI: 10.1002/hep.30085

**Сведения об авторах**

**Долгушина Анастасия Ильинична** — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: [dolgushinaai@yandex.ru](mailto:dolgushinaai@yandex.ru);  
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

**Селянина Анна Алексеевна\*** — ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: [anna-selyanina@mail.ru](mailto:anna-selyanina@mail.ru);  
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3481-8092>

**Дубровина Виктория Вячеславовна** — студентка 6-го курса ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: [vikki\\_1997.97@mail.ru](mailto:vikki_1997.97@mail.ru);  
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0824-7214>

**Исянгильдина Гульназ Амировна** — студентка 6-го курса ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: [isangildinagulnaz31@gmail.com](mailto:isangildinagulnaz31@gmail.com);  
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7385-8505>

**Олевская Елена Рафаиловна** — доктор медицинских наук, доцент, заведующая отделением эндоскопии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница».

Контактная информация: [endo74@mail.ru](mailto:endo74@mail.ru);  
454048, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 70.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7385-8505>

**Information about the authors**

**Anastasia I. Dolgushina** — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University.

Contact information: [dolgushinaai@yandex.ru](mailto:dolgushinaai@yandex.ru);  
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

**Anna A. Selyanina\*** — Assistant of the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University.

Contact information: [anna-selyanina@mail.ru](mailto:anna-selyanina@mail.ru);  
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3481-8092>

**Viktoria V. Dubrovina** — 6th year student of the South Ural State Medical University.

Contact information: [vikki\\_1997.97@mail.ru](mailto:vikki_1997.97@mail.ru);  
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0824-7214>

**Gulnaz A. Isyangildina** — 6th year student of the South Ural State Medical University.

Contact information: [isangildinagulnaz31@gmail.com](mailto:isangildinagulnaz31@gmail.com);  
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7385-8505>

**Elena R. Olevskaya** — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Endoscopy of the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital.

Contact information: [endo74@mail.ru](mailto:endo74@mail.ru);  
454048, Chelyabinsk, Vorovsky str., 70.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7385-8505>

Поступила: 17.02.2022 Принята: 11.05.2022 Опубликовано: 15.10.2022  
Submitted: 17.02.2022 Accepted: 11.05.2022 Published: 15.10.2022

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author