



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Klinikinės medicinos instituto
Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika

Domantas Jakubauskas VI kursas, 6 gr

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Uždegiminių žarnų ligų ir kepenų ligų sąsajos. Atvejų analizė

**Interrelation Between Inflammatory Bowel Diseases and Hepatobiliary System.
Analysis of Different Cases**

Darbo vadovas

Doc. dr. Goda Sadauskaitė

Katedros vadovas

Prof. habil. dr. Kęstutis Strupas

Vilnius, 2025-05-08

Studento elektroninio pašto adresas: domantas.jakubauskas@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1. SANTRAUKA.....	4
2. ĮVADAS.....	5
2.1 Darbo tikslas.....	7
2.2 Darbo uždaviniai.....	7
3. KLINIKINIS ATVEJIS	8
4. PIRMINIS SKLEROZUOJANTIS CHOLANGITAS	14
4.1 Epidemiologija.....	15
4.2 Patogenezė.....	15
4.3 PSC formos.....	21
4.4 Klinika.....	23
4.5 PSC progresavimo eiga.....	24
4.6 Diagnozė.....	25
4.7 Diferencinė diagnostika.....	28
4.8 Komplikacijos.....	31
4.9 Gydymas.....	33
5. CHOLELITIAZĖ.....	36
5.1 Epidemiologija.....	37
5.2 Rizikos faktoriai.....	37
5.3 Patofiziologija.....	38
5.4 Simptomai.....	39
5.5 Gydymas.....	39
6. VAISTŲ SUKELTAS KEPENŲ PAŽEIDIMAS.....	40
6.1 Aminosalicilatai.....	41
6.2 Tiopurinai.....	42
6.3 Metotreksatas.....	43
6.4 Ciklosporinas A.....	45
6.5 Tumoro nekrozės faktoriaus inhibitoriai.....	45
6.6 Anti-integrino antikūnai.....	47
7. NE ALKOHOLINĖ SURIEBĖJUSIŲ KEPENŲ LIGA.....	47
7.1 Epidemiologija.....	48
7.2 Patogenezė.....	48
7.3 Diagnozė.....	50
7.4 Gydymas.....	51

8. IŠVADOS.....	52
9. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	53

1. SANTRAUKA

Uždegiminės žarnyno ligos (UŽL), tokios kaip opinis kolitas ir Krono liga, yra lėtiniai, imuninės sistemos sukelti susirgimai, kurie dažnai peržengia virškinamojo trakto ribas ir sukelia sisteminės komplikacijas. Vienos dažniausių UŽL ekstraintestinių apraiškų – įvairūs kepenų ir tulžies latakų pažeidimai. Šiame darbe analizuojamos svarbiausios UŽL susijusios kepenų ligos: pirminis sklerozuojantis cholangitas (PSC), cholelitiazė, vaistų sukeltas kepenų pažeidimas ir nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga. Aptariamas PSC klinikinis atvejis bei minėtų ligų patogenezės aspektai, klinikiniai ypatumai, diagnostika bei gydymo principai.

Pirminis sklerozuojantis cholangitas (PSC) – reta, progresuojanti autoimuninė kepenų liga, pažeidžianti intra- ir ekstrahepatinius tulžies latakus, sukelianti jų fibrozę, striktūras ir galiausiai – cholestazę bei kepenų cirozę. Ligai būdingas „svogūno žiedo“ vaizdas kepenų biopsijoje, cholestazinių fermentų (ŠF, GGT) padidėjimas bei MRT cholangiografijoje matomos segmentinės tulžies latakų striktūros („karolių vėrinio“ simptomas). Dažnai ši liga yra susijusi su uždegiminėmis žarnyno ligomis, ypač opiniu kolitu (OK). Gydymas dažniausiai simptominis – skiriamas ursodeoksicholio rūgštis (UDCA), nežului mažinti naudojami bezofibratas ar rifampicinas, o ligai progresavus gali prireikti kepenų transplantacijos.

Klinikinis atvejis iliustruoja tipiską PSC eigą: 40 metų moteriai, sergančiai OK, pasireiškė cholestazės simptomai, buvo nustatyti padidėję kepenų fermentai ir atlikta MRT, kurioje buvo stebimos intrahepatinės tulžies latakų striktūros, o ligai progresuojant klasikinis PSC „karolių vėrinio“ vaizdas – intrahepatinės ir ekstrahepatinės tulžies latakų striktūros. Vėliau, patvirtinus diagnozę biopsijos tyrimu, paskirtas gydymas UDCA. Ligos eiga atitiko teorinę progresavimo seką – iš pradžių pasireiškę lengvi simptomai, o per beveik du dešimtmečius progresavo iki cirozės ir galiausiai prireikė kepenų transplantacijos. Klinikinis atvejis rodo, kaip svarbu anksti atpažinti PSC sergantiems OK pacientams, nes net esant minimaliai klinikai, liga gali tyliai progresuoti. Tai patvirtina ir gairės, kuriose pabrėžiama vaizdinių tyrimų svarba bei aktyvi ligos stebėsena. Pateiktas atvejis taip pat parodo gydymo UDCA ribotumą – nors pradžioje simptomai sumažėjo, ilgalaikėje perspektyvoje liga vis tiek progresavo, pabrėžiant transplantacijos svarbą kaip vienintelį galutinį gydymo būdą pažengusiai PSC formai.

Raktažodžiai: uždegiminės žarnyno ligos, kepenų ligos, pirminis sklerozuojantis cholangitas, autoimuninė kepenų liga, opinis kolitas, cholestazė, kepenų transplantacija, MRT cholangiografija.

SUMMARY

Inflammatory bowel diseases (IBD), such as ulcerative colitis and Crohn's disease, are chronic immune-mediated conditions that often extend beyond the gastrointestinal tract, causing systemic complications. Among the most common extraintestinal manifestations of IBD are various liver and biliary tract disorders. This paper analyzes the most relevant liver diseases associated with IBD: primary sclerosing cholangitis (PSC), cholelithiasis, drug-induced liver injury and non-alcoholic fatty liver disease. The clinical case of PSC is discussed, along with the pathogenesis, clinical features, diagnostics, and treatment principles of the aforementioned diseases

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a rare, progressive autoimmune liver disease that affects both intrahepatic and extrahepatic bile ducts, leading to fibrosis, strictures, cholestasis, and ultimately liver cirrhosis. Characteristic findings include an “onion-skin” pattern on liver biopsy, elevated cholestatic enzymes (ALP, GGT), and segmental bile duct strictures seen on MR cholangiography (“beaded” appearance). PSC is often associated with inflammatory bowel disease, particularly ulcerative colitis. Treatment is mostly symptomatic, typically involving ursodeoxycholic acid (UDCA), while besofibrate or rifampicin may be used to manage pruritus. In advanced cases, liver transplantation may be required.

The clinical case presented illustrates a typical PSC course: a 40-year-old woman with ulcerative colitis experienced symptoms of cholestasis, elevated liver enzymes, and MR imaging revealed intrahepatic bile duct strictures. As the disease progressed, the characteristic “beaded” appearance involving both intrahepatic and extrahepatic ducts became evident. After diagnosis was confirmed by biopsy, UDCA therapy was initiated. The disease followed a classic progression—from mild symptoms to cirrhosis over nearly two decades—ultimately requiring liver transplantation. This case highlights the importance of early recognition of PSC in patients with ulcerative colitis, as the disease can progress silently with minimal symptoms. Clinical guidelines emphasize the value of imaging and regular monitoring. The case also illustrates the limitations of UDCA treatment—although initial symptoms improved, the disease continued to progress, underscoring transplantation as the only definitive treatment for advanced PSC.

Keywords: inflammatory bowel disease, liver diseases, primary sclerosing cholangitis, autoimmune liver disease, ulcerative colitis, cholestasis, liver transplantation, MR cholangiography

2. ĮVADAS

Uždegiminės žarnų ligos (UŽL), tokios kaip opinis kolitas (OK) ir Krono liga (KL), yra lėtinės remituojančios ir recidyvuojančios ligos, turinčios didelę įtaką gyvenimo kokybei, socialiniam

funkcionavimui bei psichologinei sveikatai (1). UŽL atsiranda dėl nenormalios imuninės sistemos reakcijos į žarnyno mikrobiotą, sukeldama nuolatinį virškinamojo trakto uždegimą. OK pasireiškia difuziniu storosios žarnos gleivinės uždegimu, dažniausiai prasidedančiu tiesiojoje žarnoje (proktitas), tačiau gali išplisti į sigmoidinę storosios žarnos dalį (proktosigmoiditas), distalinę storosios žarnos dalį (distalinis OK) ar net visą žarnyną (pankcolitas) (2). KL, priešingai, sukelia transmuralinį uždegimą, kuris gali paveikti bet kurią virškinamojo trakto dalį, dažniausiai terminalinį klubinę žarną ir gaubtinę žarną. UŽL klasifikuojamos pagal sunkumą (lengvos, vidutinio sunkumo arba sunkios) ir lokaciją. Be virškinamojo trakto, UŽL gali paveikti ir kitas organizmo sistemas, įskaitant raumenų ir kaulų, akių bei odos sistemas, sukeldama ekstraintestines komplikacijas (angl. extraintestinal manifestations, EIMs). EIM gali atsirasti aktyvios ligos metu arba nepriklausomai nuo žarnyno uždegimo, o kai kuriais atvejais netgi pasireikšti prieš nustatant UŽL diagnozę (3). Tyrimai rodo, kad EIM pasireiškimo rizika didėja laikui bėgant – jos diagnozuojamos 22 % KL sergančių pacientų jau nustatant ligą, o po 10 metų šis rodiklis siekia 40 % (4). Manoma, kad beveik 50% pacientų per savo gyvenimą patiria tam tikros formos EIM (3). EIM buvimas dažnai siejamas su sunkesne ligos eiga, dėl kurios gali prireikti intensyvesnio gydymo vaistais, chirurginių intervencijų ir reikšmingai pablogėti gyvenimo kokybė (4). Kepenų ligos yra dažnos pacientams, sergantiems UŽL, o nuolat išliekantys padidėję kepenų funkcijos rodikliai nustatomi net 20-30% pacientų (5). Padidėję kepenų funkcijos rodikliai nėra susiję su UŽL aktyvumu ir yra linkę išnykti savaime, nesant kepenų ligai. Visgi, nuolatinis kepenų funkcijos rodiklių monitoravimas UŽL pacientams yra svarbus. Apie 5% UŽL pacientų išsivysto lėtinė kepenų ligos forma. Žarnyno ir kepenų ašis yra dažnai vartojamas terminas, kuris reiškia dvikryptį ryšį tarp žarnyno ir jo mikrobiotos bei kepenų, atsirandantis dėl imunologinių, genetinių, aplinkos veiksnių bei mikrobiotos disbiozės (6).

Žarnyno epitelis ir kraujagyslės yra pagrindiniai fiziniai barjero elementai, kurie sutrinka sergant UŽL. Šis žarnyno barjero sutrikimas laikomas vienu iš esminių patofiziologijos mechanizmu, kuris sukelia bakterijų ir jų antigenų patekimą per vartų veną į kepenis. UŽL ir kepenų ligų priežastinį ryšį galima suskirstyti į 3 pagrindines kategorijas: 1) ekstraintestinė UŽL forma 2) susijusi su vartojamų medikamentų toksiškumu 3) pirminės kilmės kepenų sutrikimai, nesusiję su UŽL (6).

Nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga (NSKL) yra dažniausia sutrikusių kepenų tyrimų priežastis, tačiau pirminis sklerozuojantis cholangitas (PSC) yra labiausiai asocijuojama hepatobiliarine manifestacija sergant UŽL (7). PSC yra labai aktuali liga, nes šie pacientai yra labiau linkę susirgti cholangiokarcinoma ir storosios žarnos vėžiu (5). Kitos susijusios ligos yra autoimuninis hepatitas, cholelitiazė, IgG4-cholangiopatija, pirminė biliarinė cirozė, hepatinė amiloidozė, granulomatozinis hepatitas, vartų venos trombozė, kepenų abscesas ir vaistų sukelta kepenų liga, tokių kaip sulfasalazinas, tiopurinai, metotreksatas, biologinės terapijos preparatai (7). Ypač biologiniai preparatai, tokie kaip naviko nekrozės faktoriaus alfa inhibitorius infliksimabas bei mesalazinas yra

gerai žinomi dėl vaistų sukkelto kepenų pažeidimo. Minėtų ligų pasireiškimo dažnis priklauso nuo UŽL tipo. Granuliuomos, kepenų abscesas, cholelitiazė, kepenų amiloidozė yra dažniau stebimos KL pacientams, o PSC ir autoimuninis hepatitas OK pacientams (7). UŽL pacientai su kepenų pažeidimu gali neturėti simptomų arba pasireikšti kliniškai reikšmingais simptomais, tokiais kaip gelta, niežulys, pykinimas ar vėmimas (1). Išsami anamnezė ir fizinė apžiūra yra svarbios vertinant rizikos veiksnius, tokius kaip alkoholio vartojimas, ir ieškant lėtinės kepenų ligos požymių, įskaitant telangiektazijas, ascitą ar hepatosplenomegaliją. Viena svarbiausių diagnostinių priemonių diagnozuojant kepenų ligas yra kepenų biocheminiai tyrimai. Pacientams, sergantiems UŽL, svarbi ankstyva gastroenterologo konsultacija, jei alanino aminotransferazės (ALT) kiekis viršija tris kartus viršutinę normos ribą arba jei šarminė fosfatazė (ŠF) yra daugiau nei du kartus virš normos ribos, ypač jei nėra galimybės greitai atlikti išsamesnio kepenų tyrimo (8). Taip pat mažas albumino kiekis kraujyje ir pailgėjęs protrombino laikas gali būti susiję ne tik su prasta mityba, sergant UŽL aktyvia forma, bet ir su sutrikusia kepenų funkcija. Diagnozei nustatyti gali būti naudojami pilvo organų ultragarsas, magnetinio rezonanso cholangiopankreatografija (MRC) ir endoskopinė atgalinė cholangiopankreatografija (ERCP), ypač diagnozuojant PSC (9). Kepenų biopsija dažniausiai nėra būtina, tačiau gali būti naudinga pacientams, sergantiems smulkiųjų latakų PSC ar persidengiančiu sindromu (10). Kadangi PSC yra viena dažniausių ir aktualiausių UŽL hepatobiliarinių pasireiškimo formų, bus siekiama remiantis klinikiniu atveju išanalizuoti PSC klinikinę eigą sergant UŽL bei pagrindinius PSC-UŽL diagnostinius ir gydymo ypatumus, siekiant optimizuoti ligos atpažinimą ir valdymą praktinėje veikloje. Be to, kadangi UŽL būdinga ir kitos hepatinės manifestacijos, papildomai bus apžvelgtos tokios kepenų ligos, kaip NAFLD, DILI bei cholelitiazė.

2.1 Darbo tikslas

Remiantis klinikiniu atveju išanalizuoti patogenezinius, klinikinius, diagnostinius ir gydymo ypatumus pacientui, sergančiam pirminiu sklerozuojančiu cholangitu, siekiant optimizuoti ligos atpažinimą ir valdymą praktinėje veikloje.

2.2 Darbo uždaviniai

1. Išanalizuoti PSC epidemiologiją, patogenezę, klinikinę raišką bei gydymo ir diagnostikos ypatumus remiantis naujausiomis literatūros šaltinių rekomendacijomis.
2. Aprašyti ir įvertinti konkretaus paciento diagnostikos metodus, skirtą medikamentinį gydymą ir palyginti su atitinkančiomis tarptautines rekomendacijas
3. Palyginti aprašyto klinikinio atvejo eigą su teorinėmis PSC ligos gairėmis.

4. Pateikti PSC diferencinės diagnostikos kriterijus ir išanalizuoti, kaip jie taikomi praktikoje remiantis pateiktu klinikiu atveju.

3. KLINIKINIS ATVEJIS

2005 metais 40 metų pacientė hospitalizuota į gastroenterologijos skyrių M. Marcinkevičiaus ligoninėje dėl mėnesį 3-4 kartus per parą besitęsiančio viduriavimo su gleivių ir kraujo priemaiša, pilvo pūtimo, progresuojančio silpnumo, atsiradusio odos niežulio krūtinės ląstos srityje. Pacientė 2002 nustatytas opinis kolitas bei metus laiko stebimi padidėję cholestaziniai kepenų rodikliai. Bendrame kraujo tyrime buvo stebima lengvo laipsnio anemija, biocheminiame tyrime stebėti padidėję citoliziniai ALT ir AST kiekiai bei cholestaziniai ŠF ir GGT kiekiai (1 lentelė). MRT cholangiografijos metu nustatyti būdingi PSC požymiai – dauginiai intrahepatinių tulžies latakų striktūros segmentiškai susiaurėjusiais ir išsiplėtusiais latakais („karolių vėrinio“ simptomas). Ultragarsiniame tyrime stebėti lėtinės kepenų ligos pokyčiai: padidėjusios, nehomogeniškos struktūros, hiperechogeniškos kepenys bei cholangito vaizdas: tulžies latakai su labai storomis sienelėmis. Diagnozės patvirtinimui atlikus kepenų biopsiją atrasti pirminiam sklerozuojančiam cholangitui būdingi pokyčiai: tulžies latakų atrofija su intraepiteliniais limfocitais, tulžies latakų stenoze, pavienės laiptinės nekrozės, visų portinių traktų fibrozė. Hospitalizavimo metu skirtas OK gydymas sulfasalazinu. Pacientės būklė hospitalizacijos pabaigoje pagerėjo, tuštinimasis suretėjo iki 2k/d, sumažėjo gleivių ir kraujo išmatose. Išrašant rekomenduotas PSC gydymas ursodeoksicholine r., OK gydymas mesalazinu, Vit A+E. Po mėnesio niežulys pacientei sumažėjo.

2015 metais pacientė hospitalizuota į gastroenterologijos skyrių Vilniaus universiteto Santariškių klinikoje dėl 3 savaites besitęsiančio odos niežulio, bendro silpnumo. Pacientė 2 mėnesius vartojo gastroenterologo paskirtą prednizoloną, kurio metu odos niežulys sumažėjo, tačiau nutraukus simptomai grįžo su progresuojančiu silpnumu. Tais pačiais metais prieš hospitalizaciją pacientei buvo atlikta kontrolinė kolonoskopija ir magnetinio rezonanso tomografijos cholangiopankreatografija. Kolonoskopijos metu buvo nustatyta endoskopiškai nepilnos remisijos OK su uždegimiškai pakitusiais gleivinės ploteliais iki aklosios žarnos. MRCP tyrimo metu stebėta progresuojančio (lyginant su 2005 metų vaizdais) PSC vaizdas: intrahepatinės ir naujos ekstrahepatiniuose tulžies latakuose daugybinės latakų striktūros, gausi periportinė fibrozė, daugiau kepenų vartuose–, „apgenėto medžio“ vaizdas. Nustatyta D. Choledochus netolygaus spindžio susiaurėjimas viršutiniame-viduriniame trečdalyje, dešiniajame ir kairiajame kepenų latakuose ilgos striktūros, daugybinės intrahepatinių segmentinių latakų trumpos striktūros abiejose kepenų skiltyse. Hospitalizacijos metu atliktame bendrame kraujo tyrimo rezultatai normos ribose, biocheminiuose tyrimuose stebetas nežymiai padidėjęs CRB, citoliziniai ir cholestaziniai kepenų fermentų kiekiai, bendras bilirubinas normos riboje (1 lentelė). UG tyrimo metu buvo matomi lėtiniai kepenų ligos sonopožymiai. Sprendžiant dėl gydymo, tulžies latakų stentavimas nebuvo tikslingas, nes nustatytos daugybinės

tulžies latakų striktūros nebuvo kritinės, todėl skirtas tik konservatyvus niežulio gydymas. Išrašant pacientei išliko intensyvus niežulys, todėl papildomai buvo paskirtas cholestiraminas per os ir tęsiamas gydymas mesalazinu bei ursodeoksicholine r. Praėjus mėnesiui po išrašymo pacientė konsultuota gastroenterologo ir gydymo cholestiraminu metu pastebėtas sumažėjęs niežulys.

2016 metais pacientė vėl hospitalizuota į gastroenterologijos skyrių Vilniaus universiteto Santariškių klinikoje dėl mėnesį išliekančio intensyvaus odos niežulio, progresuojančio bendro silpnumo. Atliktame bendrame kraujo tyrime pokyčių nestebėta, biocheminiuose tyrimuose nustatyti normalūs citoliziniai kepenų fermentų kiekiai ir bendras bilirubino kiekis, padidėję cholestaziniai rodikliai (1 lentelė). UG metu stebėti lėtinės kepenų ligos sonopozymiai, naujai atsiradusi tulžies pūslės akmenligė su smulkiais konkrementais tulžies pūslėje, išplėsti intra- ir ekstrahepatiniai tulžies lataka. Dėl progresuojančios tulžies latakų striktūros atlikta ERCP su stento įvedimu. Procedūros metu stebėti sutrumpėję ekstrahepatiniai latakai iki 4cm, atlikus kontrastavimą matyti skurdūs intrahepatiniai latakai, ryški distalinė BTL striktūra, todėl stentuota kiek aukščiau bifurkacijos į kairę skiltinę šaką biliariniu stentu. Pacientės būklė išrašant pagerėjo, sumažėjo niežulys, skausmai pilve, bendras silpnumas. Pratęstas OK ir PSC gydymas mesalazinu ir ursodeoksicholine r..

Tarp 2016-2021 metų pacientei periodiškai buvo atliekamos ERC ir stento keitimo procedūros. 2020 metais pacientė buvo gydoma HGS dėl ūminio cholangito, todėl atlikta ERC ir restentavimas. Esant medikamentams refrakteriniam niežuliui (gydymo eigoje skirti emolientai, cholestiraminas, fenobarbitalis, ursodeoksicholino rūgštis, antidepresantai ir antipsichotikai (amitriptilinas, quetiapinas, trazodonas)), dažnam plazmaferezė poreikiui (4 kursai) bei išsekus endoskopinio gydymo galimybėms, pacientė įtraukta į kepenų Tx laukiančiųjų sąrašą.

2021 metais pacientė hospitalizuota į gastroenterologijos skyrių Vilniaus universiteto klinikų Santariškių ligoninėje dėl besikartojančios tulžies latakų obstrukcijos, odos niežulio, bendro silpnumo. Bendrame kraujo tyrime stebėti padidėję cholestaziniai kepenų rodikliai, padidėjęs bendro bilirubino kiekis bei nežymi trombocitopenija (1 lentelė). Hospitalizacijos metu atlikus UG stebėtas kepenų cirozės sonovaizdas-padidėjusio echogeniškumo, grubios, nelygių kontūrų, aštrių kampų kepenys, lėta vartų venos kraujotaka – 10 cm/sek, diagnozuota portinė hipertenzija su stemplės venų varikoze F1, splenomegalija, aktyvi antrinė biliarinė cirozė. Atliktas kairiojo kepenų latako restentavimas bei ekstrahepatinio latako ir bifurkacijos prapletimas balioniniu kateteriu. Hospitalizacijos metu šalia jau pacientės vartoto amitriptilino, klemastino dėl odos niežulio papildai skirtas fenobarbitalis per os. Tiriantis pas gastroenterologą po 2 savaitių, atlikus ERCP ir ir skyrus fenobarbitalį pacientė pasiekė dalinę odos niežulio remisiją. Visgi 2022 metais hospitalizacijos metu dėl stento restentavimo pacientė atžymėjo stiprėjančią niežulį nepaisant gydymo fenobarbitaliu, todėl konsiliumo nuspręsta atnaujinti gydymą plazmaferezėmis. Po 6 kursų pacientei ženkliai sumažėjo niežulys.

2022 metais vėl hospitalizavus į gastroenterologijos skyrių stebėta transfuzinio lygio anemija, atliktame VEGDS stemplės venų varikozė F2 su raudonais ženklais, erozinė gastropatija. Dėl stemplės venų varikozės atliktas profilaktinis varikozinių ligavimas. Atlikus UG aptikti kepenų abscesai, splenomegalija. Kolonoskopijos metu aptikti aktyvaus OK požymiai, caecum srityje uždegiminis erozuotas pakilęs 3cm darinys, skersinėje ir riestinėje žarnoje pavieniai eritemos plotai su erozijomis ir kraujagyslių tinklo praradimu.

Palyginus su pirmosiomis pacientės ERCP procedūromis nuo 2016 metų, dinamikoje padažnėjo pooperacinių komplikacijų dažnis. 2022 ir 2023 metais po dviejų ERCP procedūrų pacientei padidėdavo uždegiminiai rodikliai (CRB), febrilus karščiavimas, neigiama bendro bilirubino dinamika. Būklė ženkliai pagerėdavo paskyrus empirinę antibiotikoterapiją arba koregavus antibiotikų gydymą.

2023 metais pacientė paguldyta į gastroenterologijos skyrių dėl tulžies latakų obstrukcijos ir stento keitimo. Pacientė skundėsi dusuliu, bendru silpnumu, kojų silpnumu, odos niežuliu. Bendrame kraujo tyrime aptikta dinamikoje didėjanti trombocitopenija, anemija. Biocheminiame tyrime stebimi padidėjęs ŠF ir GGT kiekiai (1 lentelė). Hospitalizacijos metu pacientė jautė galvos svaigimą, nestabilią eisena, todėl konsultuota neurologo. Stebėti polineuropatijos požymiai, galūnių hipestezija. ERCP metu išplėstas tik kairysis skiltinis latakas, stebėtas progresuojantis skurdus bendras intrahepatinių latakų vaizdas. Atlikus kolonoskopiją rasta vietomis eriteminė žarnyno gleivinė, tačiau lyginant kolonoskopijos vaizdus dinamikoje OK buvo endoskopinėje remisijoje. Išrašant pacientei dinamikoje sumažėjo niežulys. Pacientė toliau tęsė gydymą mesalazinu, ursodeoksicholine r., dėl refrakterinio niežulio vėl skirtas cholestiraminas,

2024 metais pacientę hospitalizavus dėl tulžies latako obstrukcijos ir stento keitimo stebėtos ir diagnozuotos progresuojančios KC komplikacijos, ascitas ir skystis pleuros ertmėje. Pacientė skundėsi blogėjančia savijauta: besitęsiančiu odos niežuliu, bendru silpnumu, pilvo apimties padidėjimu, svorio padidėjimu 5kg, blogėjanti atmintis, epizodišku kojų tinimu, sąnarių skausmais. Biocheminiame kraujo tyrime stebėti padidėję citolizinių ir cholestazinių kepenų fermentų kiekiai, bendro bilirubino kiekis, o bendrajame kraujo tyrime stebėta vidutinio sunkumo trombocitopenija (1 lentelė). ERCP metu buvo išplėsti ekstrahepatiniai latakai balionėliu, stentuotas KKL. Dėl padidėjusio Ca 19.9 markerio dinamikoje pakartota MRCP. Lyginant su 2020 metų vaizdais išliko ekstrahepatinių ir intrahepatinių latakų striktūros, netolygiai prasiplėtę intrahepatiniai tulžies latakai, ženkliau KKL, aiškių navikinių pakitimų nematyti. Hospitalizacijos metu ir išrašant pacientė skirtas ascito ir edemų mažinimo gydymas furozemido ir spironolaktono kombinacija, toliau pratęstas gydymas mesalazinu, ursodeoksicholine r. bei cholestiraminu. Išrašant pacientei sumažėjo kojų edemos, tačiau niežulys išliko.

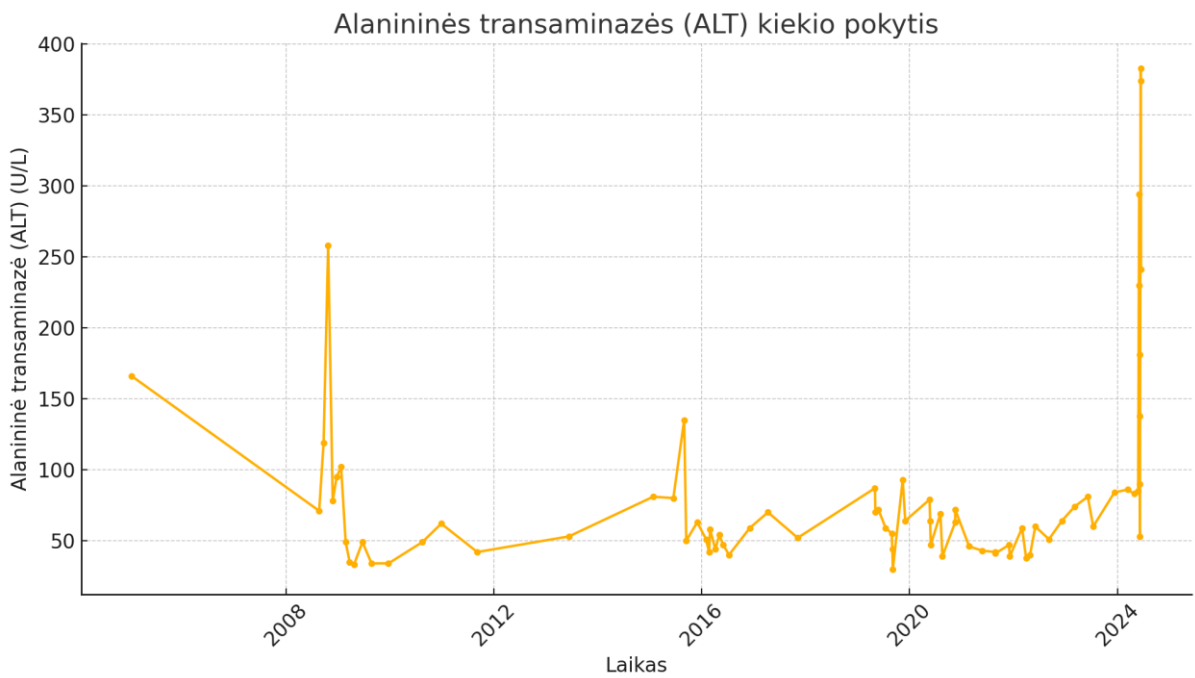
Praėjus keletui mėnesių atsiradus tinkamam potencialiam donorui pacientė iškviesta kepenų transplantacijai. Paskirta pilvo KT, širdies UG, be kontraindikacijų KTx. Atlikta ortotopinė kepenų transplantacija pagal Belghiti, hepatikojejunostomija. Po operacijos taikyta empirinė ir profilaktinė antibiotikoterapijatazocinu, andifunginu ir biseptoliu. Atlikus KT po operacijos stebėta vidutinio laipsnio stenozė arterinės anastomozės srityje, nedidelio laipsnio stenozė portinės venos anastomozėje. Praėjus 9 dienoms po operacijos, diagnozuotas pūlingas peritonitas, kuris buvo drenuotas. Iš operacinės žaizdos ir pilvo ertmės paimtuose pasėliuose išaugo *E. faecium* ir *K. pneumoniae*, todėl koreguota antibiotikoterapija meropenemu ir linezolidu. Dėl didėjančių uždegiminių rodiklių praėjus 11 dienų po operacijos atlikta KT ir nustatyta infarkto zona kepenų dešinėje skiltyje, plati subkapsulinė hematoma, kepenų arterijos ir jos šakų spindžio netolygumas, išreikštos stenozės požymiai kepenų vartų srityje ties anastomoze, sankaupa ties kepenų diafragminiu paviršiumi, bursa omentalis srityje bei tarp pilvo sienos raumenų dešinėje pusėje. Tą pačią dieną atlikta relaparotomija, hematomos evakuacija, hepatikojejunoanastomozės hermetizacija, tamponacija. Po šios operacijos eiga komplikauta kvėpavimo ir ūminiu inkstų nepakankamumu, septiniu šoku. Per kelias dienas pacientės būklė stabilizuota konservatyviai kraujo produktų perpylimu, infuzoterapija, vazopresoriais, po operacijos tęsta sedacija, analgezija ir dirbtinė plaučių ventiliacija. Praėjus 15 dienų po operacijos atlikta antra relaparotomija, tamponų šalinimas, po to išsivysčiusio kraujavimo stabdymas. Operacijos metu stebėtos gausios steatonekrozės, kurių priežastis kasos galvos uždegimas. Pooperacinė eiga komplikauta uždegiminių rodiklių didėjimu, hipokseminiu kvėpavimo nepakankamumu, todėl tęstas konservatyvus gydymas. Praėjus 18 dienų po operacijos pacientei nutraukta sedacija, tęstas DPV atjungimo planas. Vakare atsiurbinėjant kvėpavimo takus pastebėta bradikardija pereinanti į asistoliją, todėl pradėtas gaivinimas pagal algoritmą. Stebėtas prasidėjęs gausus hemoraginio turinio skyrimasis per pilvo drenus. Taikytas išorinės krūtinės kompresijos LUCAS aparatu, tačiau nesekmingas, konstatuota pacientės mirtis.

Nagrinėjame pacientės atveįje galima pastebėti nuoseklią PSC progresavimo eigą nepaisant retų UŽL atkričių bei skirto medikamentinio ir intervencinio gydymo. Nepaisant įvairaus simptominio gydymo pacientė skundėsi cholestazės sukeltais simptomais, ypač odos niežuliu bei turėjo nuolat padidėjusius cholestazinius kepenų fermentų kiekius, o bendras bilirubino kiekis dinamikoje didėjo dėl didėjančios tulžies latakų obstrukcijos (1,2,3,4 paveikslas). Progresuojant PSC, pacientei buvo diagnozuota KC ir su ja susijusios komplikacijos (splenomegalija, ascitas, stemplės varikozės), todėl mažėjo trombocitų skaičius (5 paveikslas). Siekiant geriau suprasti tyrinėtos pacientės kliniką, atsiradusias komplikacijas, diagnostika bei gydymą, svarbi detali PSC-UŽL komorbidiškumo analizė.

1 lentelė. Kepenų biocheminių rodiklių pokyčiai skirtingų hospitalizacijų metu.

Metai	ALT (U/L) (norma <55 U/L)	AST (U/L) (norma <48 U/L)	ŠF (U/L) (norma <115 U/L)	GGT (U/L) (norma <35 U/L)	Bendras Bilirubinas (µmol/l) (norma <20.5 µmol/l)	Trombocitai (x10^9/L) (norma 150- 250)
2005	166	41	765	261	17.9	280
2015	50	38	625	495	18.5	241
2016	42	38	613	296	15.2	171
2021	41	73	617	209	61.7	138
2023	84	107	631	216	81.7	75
2024	86	129	472	164	129.9	68
2024	86	129	472	164	129.9	68

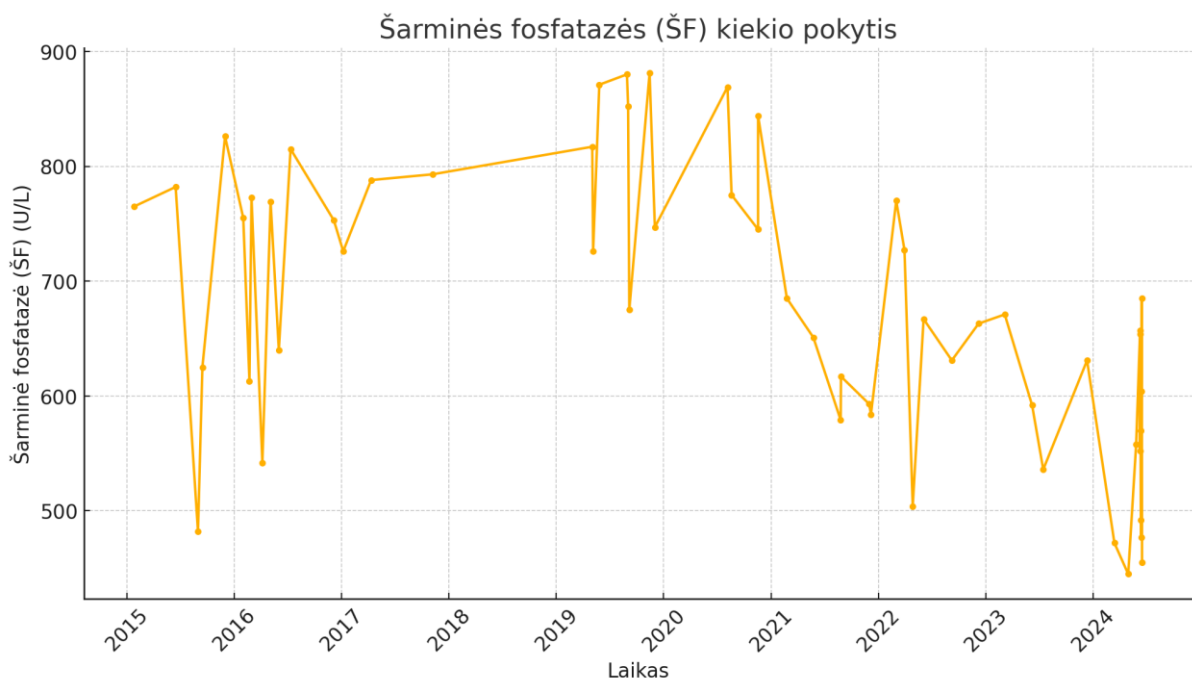
ALT - Alanininė aminotransferazė, AST – Aspartataminotransferazė, ŠF- Šarminė fosfatazė, GGT- Gamagliutamilttransferazė



1 paveikslas. ALT kiekio pokytis kraujyje (2005-2024)



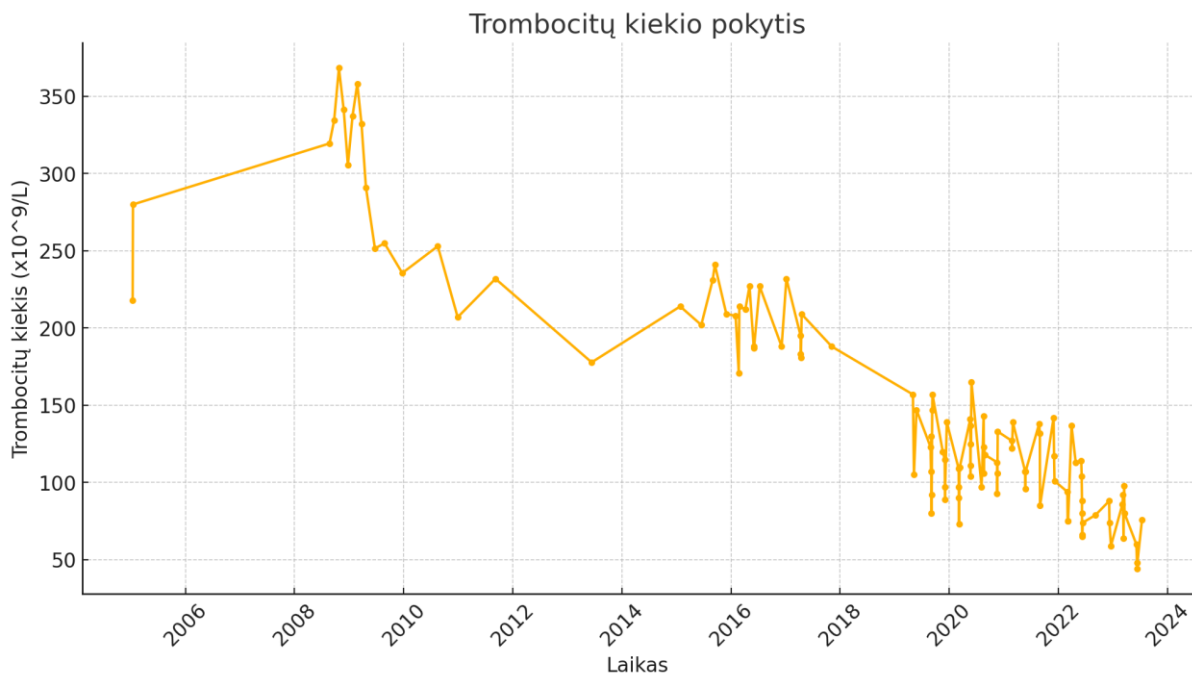
2 paveikslas. AST pokytis kraujyje (2005-2024)



3 paveikslas. ŠF pokytis kraujyje (2015-2024)



4 paveikslas. Bendro bilirubino pokytis kraujyje (2005-2024)



5 paveikslas. Trombocitų skaičiaus kraujyje pokytis (2005-2024)

4. PIRMINIS SKLEROZUOJANTIS CHOLANGITAS

PSC yra lėtinė progresuojanti intra- ir ekstrahepatinių tulžies latakų liga, sukelianti fibrosklerozines stenozes ir tulžies latakų destruktiją. Morfologiškai PSC būdinga fibrozinis cholangitas („svogūno vaizdas“), portinis uždegimas su tulžies epitelio infiltracija, ūminis cholangitas ir skiltinė cholestazė (6). Morfologiškai PSC klasifikuojamas į stambiųjų ir smulkiųjų latakų PSC. Stambiųjų latakų PSC

pasireiškia 90% atvejų, o smulkiųjų latakų PSC 10% atvejų. Nagrinėjame atvejuje pacientei atlikus kepenų biopsija taip pat rasti PSC būdingi histologiniai požymiai - tulžies latakų atrofija su intraepiteliniais limfocitais, tulžies latakų stenoze, pavienės laiptinės nekrozės, visų portinių traktų fibrozė bei diagnozuota stambiųjų latakų PSC. PSC progresuoja lėtai, kol sukelia paskutinės stadijos kepenų ligą, kuriai išgydyti tenka atlikti kepenų transplantaciją praėjus apie 15-20 metams po PSC diagnozės (7). Praėjus 16 metų nuo PSC diagnozės, mūsų pacientei lėtinė kepenų liga progresavo iki kepenų cirozės bei praėjus 18 metų buvo atlikta kepenų transplantacija.

4.1 Epidemiologija

Net iki 80% pacientų sergančių PSC, serga kartu ir UŽL, vyraujant OK labiau nei KL. Tačiau tik 2-8% UŽL pacientų išsivysto PSC (8). OK sudaro 80% UŽL atvejų sergant PSC, o likusius 20% sudaro Krono liga sergantys pacientai. Apie 70% atvejų UŽL yra diagnozuojama pirmiau nei PSC (7). Mūsų nagrinėtai pacientei buvo diagnozuotas OK, kuris pasireiškė 3 metais anksčiau nei PSC. PSC paplitimas yra didesnis šiauriniuose regionuose nei pietiniuose. Didžiausias paplitimas buvo nustatytas Pietų Amerikoje, o mažiausias pietų Azijoje. Šiaurės Amerikoje apskaičiuotas vyrų PSC dažnis siekia 1.25 per 100000 gyvenimo metų, o moterų 0.54 per 100000 gyvenimo metų (9).

Vieno korėjiečių tyrimo metu buvo tirta PSC tikimybė diagnozavus UŽL 1849 korėjiečių pacientų ir rastas kumuliacinis ryšys PSC ligos su laiku. Šio tyrimo duomenimis, per pirmuosius 5 metus PSC-OK tikimybė buvo apie 0.71%, 2.59% po 15 metų ir 3.35% po 20-25 metų (9).

Vidutinis PSC pasireiškimo amžius yra nuo 30 iki 40 metų. Vienos studijos metu nustatyta, kad vidutinis amžius PSC diagnozės metu PSC-UŽL grupėje siekė 37 metus, o sirgusiesiems tik PSC 48 metai (10).

Didelės apimties retrospektyvinė studija, kurioje buvo tiriami 8231 pacientai su UŽL, 222 turėjo ir PSC (2.7%). 40% šių pacientų turėjo intrahepatinį pažeidimą, 58% intra- ir ekstra-hepatinį pažeidimą, o smulkių latakų pažeidimą turėjo 8% (9).

Vidutinis išgyvenamumas po PSC diagnozės yra 10-18 metų, o tų pacientų, kurie turėjo simptomus diagnozės metu, išgyvenamumas dar mažesnis, apie 9 metus (9). Mūsų nagrinėjame atvejuje pacientė išgyveno 18 metų po PSC diagnozės.

4.2 Patogeneze

Nors tiksliai PSC-UŽL patogenėzė išlieka nežinoma, pastaruoju metu atlikti tyrimai rodo, kad genetinis imlumas, imuninės sistemos aktyvuoti keliai, apsaugojimo nuo tulžies rūgščių defektai ir žarnyno disbiozė gali prisidėti prie ligos atsiradimo (2 lentelė).

2 lentelė. PSC-UŽL patogenezės schema

Patogenezinis veiksnys	Pagrindiniai elementai	Mechanizmas
Genetinis polinkis	HLA-B8, HLA-DR3, IL2RA, IL-2, CFTR, TGR5, FXR	Aktyvinamas įgytas imunitetas, skatina imuninės sistemos disbalansą
Imuninės sistemos inicijuotas pažeidimas	TLR receptoriai cholangiocituose, PAMPS, IL-1, IL-6, Th17, CD4/CD5 T ląstelės	TLR aktyvacija cholangiocituose dėl PAMPS stimulacijos → ↑ pro-uždegiminiai citokinai (IL-1,IL-6) T-ląstelių infiltracija (ypač Th17) periportiniame trakte
Sutrikusi tulžies rūgščių homeostazė	CFTR, TGR5, FXR	Sutrikusi bikarbonatų sekrecija (CFTR, TGR5 defektai)→TR kaupimasis pažeidžia epitelį FXR/FGF19/FGFR4 signalizavimo sutrikimas→TR kaupimasis→lėtinis tulžies lataų pažeidimas
Žarnyno limfocitų „homing“ teorija	$\alpha 4\beta 7$ + atminties T ląstelės, MAdCAM-1, VAP-1, CCL25	Atminties T ląstelės migruoja iš žarnyno į kepenis→nuolatinis uždegimas kepenyse
Mikrobiotos disbiozė	↑ Veillonella, Enterococcus, Klebsiella ↓ Roseburia, Prevotella	Sutrikdomas žarnyno epitelio barjeras→bakterijų translokacija ↓butiratą gaminančių bakterijų→silpnėjęs žarnyno barjeras

HLA-B8 – žmogaus leukocitų antigenas B8, HLA-DR3 – žmogaus leukocitų antigenas DR3, IL2RA – interleukino-2 receptoriaus α grandinės genas, IL-2 – interleukinas 2, IL-1 – Interleukinas 1, IL-6 – Interleukinas 6, CFTR – cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatorius, TGR5 – tulžies rūgščių G baltymu susijęs receptoriaus 1, FXR – farnesoido X receptoriaus, PAMPs – su patogenais susijusios molekulės struktūros, MAdCAM-1 - gleivinės adresino ląstelinė adhezijos molekulė, VAP-1 - kraujagyslių adhezijos proteinas 1, CCL25 - chemokino ligandas 25, FGF19 – Fibroblastų augimo faktorius 19, FGFR4 – Fibroblastų augimo faktoriaus receptoriaus 4

Genetinis imlumas

Dažniausiai su PSC susiję genetiniai lokusai buvo susieti su žmogaus leukocitų antígeno (ŽLA) kompleksu 6 chromosomoje (11). Susieti ne ŽLA genai su PSC beveik be išimties asocijuojasi su imuninio kelio aktyvacija arba autoimunine būkle. Genetiniai tyrimai atskleidė, kad pagrindiniai ŽLA aleliai, sukeliantys PSC, yra ŽLA-B8, ŽLA-DR3, ŽHLA-DR2, ŽLA-D6, ir ŽLA-DQ. ŽLA-DR 2 ir ŽLA-DR3 asocijuojasi su blogesne prognoze, o ŽLA-DR4 turi protekcinį poveikį (11). Šis ryšys tarp ŽLA ir PSC taip pat rodo, kad įgytas imunitetas gali atlikti svarbų vaidmenį PSC patogenezėje. Vieno tyrimo duomenimis, ištyrus 20 pacientų su OK ir PSC ir 34 pacientus tik su OK, buvo rasta, kad ŽLA-B8 ir ŽLA DR3 turėjo atitinkamai 80% ir 70% PSC-UŽL pacientų, o tik su OK turėjo atitinkamai 32% ir 35% (12).

Visgi PSC turi limituotą genetinį ryšį su UŽL, nors genetinė koreliacija tarp OK ir KL yra stipri. Pavyzdžiui, tik 5% iš 200 identifikuotų UŽL genų lokusų yra asocijuojami su PSC (13). Stiprus PSC-UŽL komorbidiškumas tikėtina parodo atskirą ligos formą, kuri genetiškai skiriasi nuo klasikinių UŽL fenotipų. Todėl nors genetinis indėlis yra ribotas, tikėtina <10% ligos vystymosi, aplinkos rizikos veiksniai gali turėti svarbesnį vaidmenį nei genetika (13).

Kitos specifinės genų mutacijos taip pat turi įtakos PSC-UŽL patogenezėje. Tiriant 992 PSC pacientus ir 5162 sveikus asmenis, buvo rasta stipri asociacija tarp specifinių geno lokusų- 10p15 (IL2RA) ir 4q27 (IL-2) (14). IL-2 genai lemia T limfocitų proliferaciją ir reguliacinių T limfocitų aktyvumą, o IL2RA asocijuojamas su CD122 ir yra didelio afiniškumo IL-2 receptorius. Šie radiniai gali pagrįsti T limfocitų infiltraciją tulžies latakų gleivinėje ir įgytojo imuniteto įtaką PSC vystymėsi. Kiti genai (PRDX5, TGR5, PSMG1, NFKB1, REL) taip pat gali dalyvauti įgimto imuniteto atsake (15).

Kai kurie genai gali sukelti didesnę imlumą TR poveikiui, pavyzdžiui, Takeda G proteino receptorius 5 (TGR5) ir genai koduojantys fermentą fukozyltransferazę 2 (FUT2), kurie sukuria glikokaliksą stabilumą, o glikokaliksas apsaugo cholangiocitus nuo TR toksinio poveikio (9).

Imuninės sistemos inicijuotas pažeidimas

PSC patogenezę apima tiek įgimto, tiek įgyto imuniteto sutrikimus. Cholangiocitai yra svarbūs išlaikant tulžies latakų gleivinės sluoksnio homeostazę. Cholangiocitai pasižymi ypatingu jautrumu sisteminiams imuninėms reakcijoms ir gebėjimu gaminti pro-uždegimines ir pro-fibrozinės medžiagas. Šios tulžies latakų gleivinės ląstelės gali generuoti įgimto imuniteto atsaką, nes turi Toll-like receptorių (TLR), kurie sąveikauja su patogenais susijusiomis molekulinėmis struktūromis (angl. PAMPS), tarp jų su bakterijų lipopolisacharidais ir kitais antigenais, kurie cirkuliuoja kraujyje iš žarnyno (6). Pakartotinis susidūrimas su PAMPS sukelia toleranciją šioms medžiagoms sveikose tulžies epitelio ląstelėse. Visgi, esant cholangiopatijoms, nebeišlaikoma homeostazė ir tolerancija šioms antigenams ir pasireiškia įgimto imuniteto atsakas, kaip prouždegiminių ir chemotaktinių

citokinų (interleukinas (IL)-1 α , IL-6, monocitų chemotaktinis proteinas-1 (MCP-1) sintezė (16). Esant glaudžiam PSC-UŽL ryšiui, cholangiocitai tikėtina susiduria su padidėjusiu LPS ir kitų antigenų kiekiu iš pažeisto uždegiminio žarnyno barjero ir tai sukelia TLR signalizavimą ir uždegiminį atsaką. Vieno tyrimo duomenimis buvo analizuojami įgimti imuniniai atsakai PSC, alkoholinės kepenų ligos ir kontrolinės grupės asmenų, kuriuos sąlygoja TLR ir endotoksinų tolerancija (17). Pažengusios eigos PSC kepenyse buvo aptikta padidėjusi TLR ekspresija ir nenormalus įgimto imuniteto atsakas į endotoksinų poveikį. Taip pat buvo padidėję interferono gamma ir tumor nekrozės faktoriaus alfa kiekiai, kurie dar labiau padidina TLR ekspresiją. Be to, dėl TLR aktyvavimo indukuojamas ląstelės senėjimo procesas, nes sutrikdomas G1 ląstelės dalijimosi fazė, bei su ląstelės senėjimu susijusių prouždegiminių ir chemotaktinių citokinų gamyba. Taigi, esant cholangiopatijoms ir padidėjusiai TLR ekspresijai bei veikiant PAMPS vystosi lėtinė uždegiminė reakcija tulžies latako gleivinėje.

Cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatorius (CFTR) yra selektyviai ekspresuojamas cholangiocitų, kuris reguliuoja bikarbonatų sekreciją. Defektyvi CFTR funkcija aktyvuoja įgimto imuniteto atsaką ir yra viena iš cholangiopatijos priežasčių (18). Vieno perspektyvinio tyrimo metu buvo tirti 19 pacientų su PSC, 17 su PBC, 18 su UŽL, 81 cistine fibroze, 51 sveiki asmenys ir jų CFTR genotipo ir fenotipo ypatumai (18). Buvo pastebėta, kad žymiai dažnesnis mutacijų ir variacijų skaičius CFTR gene buvo tarp PSC pacientų. CFTR mutacijų dažnis tarp PSC pacientų buvo 37%, palyginus su 8,6% kontroline grupe, ir visi 7 PSC pacientai su CFTR variacijomis turėjo UŽL.

Įgytas imunitetas, susijęs su ŽLA genomu, taip pat vaidina svarbų vaidmenį PSC patogenezėje. Nuolatinė ŽLA – antigeno – limfocitų T sąveikos sukeltos egzogeninių ir endogeninių antigenų gali dalyvauti PSC vystymesi. Tai parodo limfocitų T, gaminančių IL-17A infiltracija periportiniame trakte kepenyse tarp PSC pacientų (19). T helperiai 17 dalyvauja autoimuniniuose procesuose ir yra padidėję pas PSC-UŽL pacientus. Be to, manoma, kad IL-2 signalizuojantis kelias turi svarbų vaidmenį PSC vystymesi (20). IL-2 yra kaip augimo faktorius T limfocitams ir padidina citolitinį CD8 limfocitų aktyvumą. Kitas tyrimas taip pat parodė įgyto imuniteto rolę PSC patogenezėje (21). Naudojant tekamą citometriją buvo nustatomi CD4 ir CD5 T limfocitų kiekiai pas PSC-OK ir tik OK sirgusius pacientus. PSC-OK pacientų grupėje buvo nustatyti reikšmingai didesni CD4, CD5 T limfocitų kiekiai.

Nustatyta keletas autoantikūnų PSC pacientams, tokie kaip anti-neutrofilų citoplazminiai antikūnai (pANCA), antikūnai prieš tulžies latako epitelio ląsteles (BEC) ir antinukleariniai antikūnai (ANA) (22).

pANCA yra serologinis OK markeris, todėl tikėtinas persidengiantis patogenezinis mechanizmas į žarnyno antigenus. Sergant PSC, molekuliniai pANCA taikiniai yra laktoferinas ir tubulino-beta

izotopas 5, o sergant tik OK, pANCA taikinyis yra branduolio histonai (23). Be to, buvo tikrinamos pANCA IgG subklasės išsiaiškinti, ar egzistuoja padidėjusi tam tikro izotipo ekspresija PSC ir OK grupėse. Paaiškėjo, kad sergant PSC dominuojantys subtipai yra IgG1 ir IgG3, o sergant OK IgG1, vadinasi, IgG1 gali būti vienas iš patogenezinių mechanizmų veiksnių (23). pANCA paplitimas siekia 26-94%, o ANCA 42-93% tarp PSC pacientų (24). Sergant PSC-OK, pANCA teigiamas 33-83% atvejų. Pas PSC-KL pacientus pANCA teigiamas rečiau, tik 0-27% atvejų (24). Taip pat svarbus PR3-ANCA, atipinis ANCA antikūnas, kuris susijęs su PSC, kuriuo yra galimybė diferencijuoti OK nuo KL. Pavyzdžiui, tiriant PR3-ANCA 283 OK ir 208 KL pacientų su chemiluminescenciniu imunologiniu tyrimu, jis buvo rastas 31.1% OK ir tik 1.9% KL pacientuose (25).

ANA paplitimas tarp PSC yra pakankamai platus, tarp 8-77%, tačiau studijų, kuriose būtų tiriamas ANA paplitimas tarp PSC-UŽL, nėra (26). Tikėtina, nes ANA nėra įprastas UŽL markeris.

Keletas tyrimų ieškojo BEC antikūnų PSC, PBC, AIH ir kontrolėje pacientų grupėje ir rado reikšmingai padidėjusį BEC antikūnų PSC grupėje (27). BEC antikūnai buvo padidėję pas 63% PSC pacientus, 37% PBC, 16% AIH ir tik 8% kontrolinėje grupėje.

Visgi kyla abejonių, ar autoantikūnų radimas gali būti vienas iš patogenezės mechanizmų dėl didesnio PSC paplitimo vyrų su UŽL tarpe (priešingai nei prie kitų autoimuninių ligų) ir dėl riboto imunosupresinių vaistų efektyvumo gydant šią ligą.

Žarnyno limfocitų „homing“ hipotezė

Žarnyno barjeras yra sudarytas iš glaudžiai sujungtų enterocitų su desmosomomis ir adhezijos molekulėmis, kurie riboja mikrobo ir kitų antigenų patekimą iš žarnyno spindžio. Esant žarnyno uždegimui, žarnyno barjeras tampa pralaidus ir mikrobai bei jų antigenai gali patekti į portinę kraujotaką ir sukelti uždegiminį procesą kepenyse (6). Tačiau uždegiminis procesas kepenyse gali vykti nepriklausomai nuo uždegimo žarnyne, nes yra pastebėta, kad PSC gali atsirasti pacientams praėjus daugeliui metų po proktokolektomijos (28). Tokiu atveju galima žarnyno „homing“ limfocitų teorija (29). Esant aktyviam žarnyno uždegimui, formuojasi efektorinės T ląstelės, kurios vėliau virsta atminties T ląstelėmis. Žarnyno adhezijos molekulės sudaro chemokino ligandas 25 (CCL25) ir gleivinės adresino ląstelinę adhezijos molekulę (angl. MAdCAM-1). Fiziologinėmis sąlygomis šios molekulės yra tik žarnyno limfoidiniuose audiniuose. Žarnyno uždegimo metu šių adhezijos molekulių ekspresija padidėja. MAdCAM-1 ir kraujagyslių adhezijos proteino 1 (VAP-1) kartu su CCL25 ekspresija stebima tiek virškinimo sistemoje, tiek kepenyse pas PSC pacientus, todėl aktyvuoti T limfocitai gali prisijungti tiek prie žarnyno gleivinės, tiek prie kepenų endotelio. PSC pacientų portinio trakto infiltratuose buvo matomos atminties T ląstelės iš žarnyno, kurios ekspresuoja žarnyno homing integriną $\alpha 4\beta 7$ (30). Taigi, žarnyno T limfocitai gali aktyvuotis kepenyse ir sukelti persistuojantį uždegimą net jei uždegimo žarnyne nebėra.

Sutrikusi tulžies rūgščių homeostazė

Tulžies rūgštys (TR) yra svarbūs metabolizmo ir imuninės sistemos reguliatoriai. Cholangiocitai yra nuolatos veikiami didelių koncentracijų tulžies rūgščių, todėl jie gamina ir suformuoja bikarbonatų sluoksnį, kad apsisaugotų nuo TR toksiškumo (31). Manoma, kad PSC patogenezė yra susijusi sukonjuguotų ir nekonjuguotų pirminių TR kiekių padidėjimu ir tai parodo sutrikusią TR homeostazę. TR signalizavimą ir homeostazės palaikymą apima įvairūs receptoriai, tokie kaip su membrana susietas G baltymo receptorių (angl. TGR5) ir farsenoidinis X receptorių (FXR) (6). TR yra ligandas FXR ir TGR5 ir tai užtikrina TR homeostazę, metabolinę reguliaciją ir uždegiminių citokinų inhibiciją. TGR5 lokalizuotas šalia CFTR cholangiocituose ir dalyvauja moduliuojant bikarbonatų gamybą, todėl defektyvi bikarbonatų sekrecija gali būti susijusi su TGR5 sumažėjimu pas PSC pacientus (6). TGR5 genas yra lokalizuotas netoli chromosomos vieno nukleotido polimorfizmo vietos rs 12612347, kuris yra asocijuojamas su OK ir PSC (13).

FXR yra svarbus TR homeostazės užtikrinimui ir tiesioginiam TR sintezės reguliavimui bei imuniteto moduliavime. TR sintezė yra reguliuojama kepenų ir žarnyno neigiamuoju grįžtamuoju ryšiu per enterohepatinę cirkuliaciją (6). Klubinėje žarnoje TR jungiasi su FXR, todėl stimuliuojama fibroblastų augimo faktoriaus 19 (FGF19) gamyba, kuris reguliuoja TR sintezę. Hepatocituose FGF19 aktyvina FGF receptoriaus 4 (FGFR4) signalizavimo kelią ir supresuoja TR sintezę (6). Nors atliktų tyrimų, kurie rodytų tiesioginį ryšį tarp FXR/FGF19/FGFR4, nėra, tačiau yra įrodyta, kad šio kelio aktyvavimas sumažina PSC pacientų cholestazę (32). Be to, TR kaupimasis PSC pacientų kepenyse dažnai yra asocijuojama su sumažėjusia FGF 19 ekspresija (33). Įgimto imuniteto moduliavime FXR turi taip pat svarbų vaidmenį. Tyrimo su pelėmis atlikta FXR geno abliacija buvo pastebėta reikšmingas ir perdėtas atsakas į žarnyno uždegimą sintezuojant didelius kiekius prouždegiminių citokinų (34). Kita studija tyrė žarnyno gleivinės mikrobiomą, genų ekspresiją ir ląstelinio imuniteto ypatumus tarp PSC-OK ir tik OK sergančių pacientų ir buvo pastebėta reikšmingi sutrikimai TR signalizavimo keliuose pas PSC-OK pacientus (33). Taigi, TGR5, FXR receptorių sumažėjimas gali atsirasti dėl pakitusios genų ekspresijos, žarnyno mikrobiomo pokyčių sergant UŽL. Tai lemia sutrikusią bikarbonatų sekreciją bei TR kaupimąsi kepenyse.

Antrinės TR yra laikomos antiuždegiminėmis medžiagomis, nes inhibuoja tumoro nekrozės faktoriaus alfa, IL-1B ir IL-6 sintezę in vitro makrofaguose. Tyrejai pastebėjo, kad antrinių TR kiekis buvo priešingai proporcingas ligos aktyvumui, nes aukštos koncentracijos buvo stebimos pas sveikus individus, o žemos koncentracijos pas UŽL pacientus (35). Vadinasi, tikėtina, kad uždegimas žarnyne sukelia disbiozę, todėl sumažėjo antrinių TR. Viena iš studijų tyrė 30 UŽL pacientų, 15 iš jų turėjo ir PSC ir rado, kad yra neigiama koreliacija tarp išmatų antrinių TR kiekio ir endoskopinio uždegimo

aktyvumo (36). Todėl TR koncentracijos ir mikrobiomo-TR sąveikos gali turėti svarbų vaidmenį žarnyno uždegimo formavime.

Žarnyno mikrobiotos disbiozė

Disbiozė pas UŽL pacientus pasireiškia sumažėjusia bakterijų įvairove ir padidėjusiu virulentiškų bakterijų kiekiu, kurios gali paūminti imuninį atsaką. Svarbu paminėti, kad PSC pacientų mikrobiota taip pat skiriasi nuo sveikų individų bei funkcinė prasme pasižymi sumažėjusiu vitamino B6 ir šakotų amino rūgščių kiekiu (38). PSC pacientų disbiozė žarnyne skyrėsi nuo tik UŽL sirgusių pacientų padidėjusiu enterokokų, fusobakterijų ir laktobakterijų kiekiu (38). Vienoje studijoje lyginant bakterijų DNR tarp PSC-UŽL pacientų, sveikų asmenų ir OK sirgusių pacientų, buvo pastebėta sumažėjusi bakterijų įvairovė ir jų sudėtis tarp PSC-UŽL pacientų. Taip pat buvo rastas padidėjęs *Veillonella* bakterijų genties kiekis tarp PSC-UŽL pacientų, 4.8 kartų didesnis nei pas sveikus individus ir 7.8 kartų didesnis nei OK pacientus (39). *Veillonella* yra siejama su uždegiminėmis ligomis, tokiomis kaip periodontitas ir spondilitas. Be to, jos didesni kiekiai buvo aptikti profibrotinėse būklėse, kaip kepenų cirozė ir plaučių fibrozė (39). Taigi, šių pacientų mikrobiomo įvairovė labiau priklauso nuo kepenų ligos nei UŽL. *Rothia*, *Enterococcus*, *Streptococcus* kiekiai taip pat buvo gausesni PSC-UŽL pacientų žarnyne nei tik OK sirgusių pacientų. Ši mikrobiotos įvairovė tarp skirtingų pacientų grupių parodo kompleksiską žarnyno-kepenų ašies įtaką PSC formavime.

Kitame tyrime buvo atliekamas storosios žarnos audinio rRNR tyrimas tarp sirgusių UŽL, PSC-UŽL ir sveikų individų (40). Buvo aptikti didesni *Escherichia*, *Lachnospiraceae* ir *Megasphaera* kiekiai PSC-UŽL pacientų grupėje lyginant su sveikų indiviū. Be to, PSC-UŽL grupėje buvo aptikti mažesni *Prevotella* ir *Roseburia* kiekiai. Šios bakterijos pasižymi tuo, kad gamina butiratą, kuris svarbus palaikant žarnyno barjerinį sluoksnį, užtikrinant mažesnę patogeninių bakterijų kiekį ir veikia kaip antiuždegiminė medžiaga.

Kita svarbi bakterija, galinti dalyvauti PSC patogenezėje, yra *Klebsiella pneumoniae*. Ši bakterija gali sutrikdyti žarnyno epitelio barjerą ir inicijuoti bakterijų translokaciją. Išmatų perkeltas iš PSC-UŽL į peles sukėlė Th17 ląstelių aktyvaciją kepenyse ir *K.pneumoniae* augimą mezenteriniuose limfmazgiuose, todėl, manoma, *K.pneumoniae* gali sukelti hepatobiliarinio trakto pažaidimą ir sukelti Th17 aktyvaciją. (41)

4.3 PSC formos

Smulkiųjų latakų PSC

Net 20-30% PSC-UŽL pacientų pažeidžiami tik smulkieji latakai (9). 88% pacientų su smulkių latakų PSC serga UŽL (9). Ši forma gali būti laikoma kaip periduktalinė, koncentrinė fibrozė arba fibroobliteruojantis cholangitas smulkiuosiuose tulžies latakuose su normaliu MRC vaizdu. Dideliame daugiacentriniame tyrime, 81% pacientų su smulkiųjų latakų PSC turėjo UŽL, 78% iš jų sirgo OK, o KL turėjo 21% pacientų (42). Prognozė šios grupės pacientų yra geresnė nei klasikinės PSC formos, su ilgesniu išgyvenimu be KT poreikio. Vienos didelės studijos iš Anglijos ir Norvegijos duomenimis, tik 12% pacientų su smulkiųjų latakų PSC mirė arba jiems prireikė KT, palyginus su 47% pacientais, sergančiais klasikine PSC forma (43). Be to, ši forma turi mažesnę riziką išsivystyti į cholangiokarcinomą palyginus su klasikine PSC forma (9).

PSC ir autoimuninio hepatito (AIH) persidengimo sindromas

PSC ir AIH persidengimo sindromas yra retas susirgimas, panašus biocheminiais, histologiniais bei cholangiografiniais ypatumais į AIH, randamais sergant PSC. 211 PSC pacientų kohortinės studijos metu paaiškėjo, kad AIH neabejotinai turėjo 1.4%, o 6% turėjo tikėtiną AIH, vertinant pagal tarptautinę AIH vertinimo skalę (44). Pagal kitos kohortinės studijos duomenis PSC/AIH pacientams būdinga ankstyvesnė ligos pradžia ir didesnės ALT bei AST reikšmės nei sergant klasikine PSC (44). Taip pat yra stipri PSC/AIH asociacija su UŽL. Pagal neseniai atliktos sisteminės apžvalgos rezultatus, UŽL buvo aptikta pas 44% PSC/AIH pacientus, kai OK sudarė 68% visų atvejų (46). PSC/AIH sergantys pacientai turi geresnę prognozę ir yra linkę turėti teigiamą efektą vartojant imunosupresinius vaistus nei tik PSC sergantys pacientai (44).

IgG4 asocijuotas sklerozuojantis cholangitis

IgG4 asocijuotas sklerozuojantis cholangitis yra reta, uždegiminė tulžies latakų liga, kuri savo patogenezė panaši į PSC ir kuriai būdingas specifiški IgG4 plazminių ląstelių infiltratai tulžies latakų gleivinėje. Autoimuninis pankreatitas yra dažniausia manifestacija asocijuojama su IgG4 sklerozuojančiu cholangitu, kurio paplitimas siekia net daugiau nei 90% visų atvejų (47). Diagnozei patvirtinti reikalingas histologinis tyrimas, cholangiografiniame vaizde matomi tulžies latakų pakitimai, padidėjęs serumo IgG4 lygis, kitų organų pažeidimas ir teigiamas atsakas į steroidų gydymą (48). Padidėjęs serumo IgG4 kiekis būdingas 9-22% pacientų su PSC, todėl gali kilti diagnostinių sunkumų diferencijuoti klasikinių PSC variantą su didesniu IgG4 kiekiu nuo tikro IgG4 sklerozuojančio cholangito (47). IgG4 sklerozuojantis cholangitas retai pasireiškia kartu su UŽL, nes didesni IgG4 kiekiai aptinkami tik pas 5% UŽL pacientų (47). Priešingai nei sergant PSC, IgG4 sklerozuojančiam cholangitui būdingas teigiamas atsakas į steroidinį gydymą, tačiau atkryčiai nutraukus steroidus yra įprasti. Tokiu atveju antro pasirinkimo gydymo galimybes apima imunomodulatoriai ir rituksimabas (49).

Autoimuninis hepatitis

Autoimuninio hepatito (AIH) klinika yra įvairi, nuo nežymiai padidėjusių ir persistuojančių AST ir ALT kiekių iki žaibinės formos ūmaus hepatito. Diagnozė priklauso nuo randamų autoantikūnų kraujyje (ANA, lygiųjų raumenų antikūnai, tirpus kepenų antigenas, 1 tipo kepenų/inkstų mikrosomų antikūnai), IgG padidėjimo, tipinių histologinių požymių (50). Didesnis AIH paplitimas yra stebimas UŽL pacientų tarpe nei pas pacientus be UŽL. Skerspjūvio tyrimo duomenimis, AIH dažniau pasireiškia pacientams su UŽL, palyginus su kontroline grupe be UŽL (51). Kita studija pastebėjo, kad 16% pacientų su AIH kartu sirgo ir OK bei 42% iš jų turėjo PSC požymius cholangiografiniame vaizde (52). Šio tyrimo pacientams su kolitu AIH gydymas buvo dažniau nesėkmingas ir progresavo iki cirozės.

4.4 Klinika

PSC klinika ankstyvoje ligos stadijoje dažnai lieka asimptominė, tačiau ligai progresuojant atsiranda nespecifiniai simptomai, tokie kaip nuovargis (75%), niežulys (50%), karščiavimas (35%) ir svorio kritimas (40%) (53). Sunkesnės formos gali pasireikšti pilvo skausmu bei gelta. Nagrinėtame atvejuje pirmos hospitalizacijos metu, kuomet buvo diagnozuota PSC, pacientė taip pat skundėsi progresuojančiu silpnumu ir nuovargiu, odos niežuliu krūtinės ląstos srityje. Šiais simptomais pacientė skundėsi kiekvienos hospitalizacijos metu, todėl prireikė kompleksinio gydymo dėl refrakterinio niežulio.

Dėl subklinikinių simptomų ar nesant specifiniams biocheminiams rodikliams ankstyvose PSC stadijose, sergant UŽL PSC gali likti nediagnozuota. Be to, PSC pasireiškia vėliau nei UŽL, apie 10 metų po UŽL diagnozės (54). Klinikiniame atvejuje pacientei PSC diagnozuota buvo praėjus 3 metams po OK diagnozės. Tiriant ilgai sirgusius UŽL pacientus (n=322) magnetinio rezonanso cholangiografijos (MRC) metodu, buvo nustatyta, kad 24 pacientai (7.5%) turėjo PSC, o diagnozuoti PSC remiantis tik klinika pavyko tik 7 pacientams (2.2%), tai yra 3 kartus mažiau nei su MRC (55). PSC-UŽL pacientai dažniau yra vyrai (66% KL, 76% OK), OK klinika švelnesnės eigos, o įprastiniai ligos požymiai yra ekstensyvus kolitas, nepažeista tiesiosios žarnos gleivinė bei terminalinis ileitas (56). Mūsų nagrinėta pacientė taip pat turėjo OK pankolito požymių (uždegiminiai eroziniai gleivinės ploteliai iki aklosios žarnos) bei kliniškai lengvą eigą, kadangi per 21 metų laikotarpį pacientė turėjo tik 3 atkričio epizodus. Kadangi kolito eiga šios grupės pacientams dažniau yra lengva ir endoskopiškai nepažeista, būtina atlikti biopsinį tyrimą per diagnostinę endoskopiją. Taip pat, dažniau pažeidžiama dešinioji storosios žarnos dalis (57). Tyrimo su 71 PSC-UŽL ir 142 OK sirgusiais pacientais metu paaiškėjo, kad pankolitą turėjo 87% PSC-UŽL pacientų, 92% PSC-OK,

40% PSC-KL, ir 54% tik OK sirgę pacientai (22). 52% PSC-UŽL pacientams nebuvo pažeista tiesioji žarna palyginus su tik 6% OK kontrole. Be to, kadangi PSC-OK yra būdingas ekstensyvus kolitas, dažnai pažeidžiamas ileocekalinis vožtuvas ir pasireiškia terminalinis ileitas. Mūsų atvejuje terminalinis ileitas nepasireiškė. Viena atlikta studija parodė, kad terminalinis ileitas pasireiškia 16.7% PSC-OK pacientų, palyginus su 2.5% tik OK sirgusių pacientų (58). KL uždegimas tiesiojoje žarnoje retesnis nei sergant OK, atitinkamai 20% ir 68%, o dešinėsios storosios žarnos pažeidimas kiek dažnesnis sergant KL nei OK, atitinkamai 50% ir 29% (59). Be to, makroskopiniai uždegimo požymiai matomi endoskopijos metu ir ypač striktūrų ir fistulių formavimasis yra retesni sergant PSC-KL nei tik KL (58). Kelių tyrimų duomenimis KL pasižymi dažnesniu smulkiųjų latakų PSC nei didžiųjų latakų PSC palyginus su OK (22%-6%) (60). Lyginant PSC ligos progresiją, pacientai su OK turėjo didesnę progresuojančios PSC, CCA, KT ir mirties riziką nei sergantys KL ar pacientai be UŽL (60). Šį polinkį galima paaiškinti tuo, kad pacientai su KL dažniau turėjo smulkių latakų PSC, kuri linkusi turėti lengvesnę eigą.

Progresuojančios eigos PSC pacientai, kuriems prireikia kepenų transplantacijos (KT) dažnai turi lengvesnės eigos UŽL bei mažesni imunosupresantų poreikį lyginant su PSC grupe, kuriai neprireikė KT. Nagrinėtai pacientėi prireikė KT, o OK eiga buvo švelni ir prireikė gydymo tik mesalazinu. Priešingai, tiems pacientams, kuriems nereikėjo KT, turėjo didesnę poreikį žarnyno operacijai ir didesnę storžarnės vėžio pasireiškimo dažnį. Apie 30% PSC-UŽL pacientų, kuriems atliko KT, turėjo aktyvią UŽL formą ir prastą klinikinę UŽL išeitį (61).

4.5 PSC progresavimo eiga

PSC progresavimo eiga skirstoma į ankstyvą, tarpinę, pažengusią ir paskutinę stadiją. Ankstyvoji stadija trunka apie 5-10 metus ir neretai pacientai simptomų neturi. Visgi nežymus nuovargis, niežulys bei padidėję ŠF ir GGT kiekiai yra tipiniai radiniai pradinėje PSC stadijoje (53). Mūsų tyrinėta pacientė diagnozavus PSC skundėsi nuovargiu bei stipriu odos niežuliu bei turėjo padidėjusius ŠF ir GGT kiekius, o ultragarsiniame tyrime stebėtas lėtinės kepenų ligos sonovaizdas. MRC buvo nustatytos tik intrahepatinės striktūros, kurios būdingos pradinei PSC stadijai. Kadangi striktūros nebuvo kritinės, endoskopinio gydymo neprireikė. Tarpinė stadija trunka apie 3-7 metus, kuriai būdingas ryškėjantis nuovargis, niežulys, viršutinio dešiniojo kvadranto skausmas dažnesni ūminiai cholangitai (53). Vaizdiniuose tyrimuose būdingos didėjančios tulžies latakų striktūros bei endoskopinio gydymo poreikis. Mūsų tyrinėtai pacientei praėjus 11 metų po PSC diagnozės taip pat prireikėjo pirmosios endoskopinės tulžies latakų stentavimo procedūros dėl kritinės stenozės kairiajame kepenų latake, o MRC tyrime stebėtas progresuojančios PSC vaizdas-striktūros apimačios tiek intrahepatinius, tiek ekstrahepatinius tulžies latakus. Dėl ryškėjančio odos niežulio buvo

išmegintas fenobarbitalis bei cholestiraminas su laikinos remisijos efektu. Praėjus 15 metų po PSC diagnozės pacientei taip pat pasireiškė pirmasis ūminio cholangito priepuolis, tikėtina dėl ryškėjančių tulžies latakų striktūrų ir didėjančios stazės. Pažengusi PSC stadija trunka apie 2-5 metus, kurios metu liga progresuoja iki kepenų cirozės ir jai būdingų komplikacijų, tokių kaip portinė hipertenzija, ascitas, splenomegalija, sparčiai blogėjanti kepenų sintetinė funkcija (53). Reikalingas paciento įtraukimas į kepenų transplantacijos sąrašą. Praėjus 16 metų po PSC diagnozės pacientei buvo diagnozuota kepenų cirozė bei jos sukeltos komplikacijos-portinė hipertenzija, stemplės varikozės, splenomegalija. Dėl progresuojančios stemplės varikozės pacientei prireikė ligavimo. Atliktos dažnos tulžies latakų restentavimo procedūros dėl ryškėjančių striktūrų. Dėl progresuojančios kepenų cirozės bei išliekančio refrakterinio niežulio pacientę buvo įtraukta į kepenų transplantacijos sąrašą. Paskutinė PSC stadija trunka mažiau nei 2 metus, jei yra negydoma. Jai būdingas ryškus kepenų nepakankamumas, pasikartojantis cholangitas, sunki cholestazė bei didelė cholangiokarcinomos rizika (53). Šios stadijos metu reikalinga kepenų transplantacija. Mūsų tyrinėtai pacientai praėjus 19 metų po PSC diagnozės sunkėjo kepenų cirozės simptomai – ascitas, skystis pleuros ertmėje, didėjanti portinė hipertenzija. Pacientė skundėsi bloga bendra savijauta, stipriu nuovargiu bei niežuliu. Bendrame kraujo tyrime stebėta trombocitopenija dėl ryškėjančios splenomegalijos bei didėjantis bendro bilirubino kiekis ir cholestaziniai fermentai dėl sunkios cholestazės. Praėjus 19 metų po PSC diagnozės pacientei buvo atlikta kepenų transplantacija, tačiau dėl komplikacijų pacientė neišgyveno.

4.6 Diagnozė

Kadangi tarp 21-44% pacientų, sergančių PSC diagnozės metu neturi simptomų, reikalingi laboratorinių bei vaizdinių tyrimų metodai diagnozės patvirtinimui (53) (3 lentelė). Laboratorinių tyrimų rodikliams būdinga padidėjusi šarminės fosfatazės (ŠF) bei gama glutamil-transpeptidazės kiekiai (GGT), neretai kaip atsitiktinis radinys tarp sergančių UŽL. Vieno tyrimo duomenimis, kad GGT padidėjimas virš >252 U/L buvo labai jautrus (99%) ir turėjo gerą specifiškumą (71%) diagnozuojant PSC (8). Be to, pacientai su UŽL ir padidėjusiais GGT ir ALT kiekiais 3 mėnesių intervale nuo diagnozės turėjo 660 kartus didesnę tikimybę išsivysti PSC, palyginus su normaliais ALT ir GGT (8). Pagal Europos kepenų ligų asociacijos (EKLA) gaires padidėjęs cholestazinių fermentų kiekis taip pat yra stambiųjų latakų PSC diagnostikos kriterijus (4 lentelė). Pirmą kartą diagnozavus PSC, pas nagrinėtą pacientę taip pat buvo padidėję tiek cholestaziniai kepenų fermentai (ŠF ir GGT), bet ir citoliziniai kepenų fermentai (ALT ir AST). Pacientės GGT kiekis siekė 261 U/L. Ligai progresuojant kiekvienos hospitalizacijos metu dėl PSC sukeltų komplikacijų pas pacientę buvo stebimi dinamikoje stabiliai išlikę padidėję šių kepenų fermentų kiekiai, o AST kiekis palaipsniui didėjo. Be to, dinamikoje didėjo bendro bilirubino kiekis tiesioginio bilirubino sąskaita nuo PSC ligos

pradžios. Taip pat pacientei progresuojant PSC iki kepenų cirozės mažėjo trombocitų kiekis kraujyje dėl didėjančios splenomegalijos.

Visgi normalūs kepenų biocheminiai rodikliai nėra retas požymis sergant PSC, todėl reikia atlikti papildomus instrumentinius tyrimus diagnozės patvirtinimui. Neinvazinis vaizdinis tyrimo metodas kaip MRC leidžia tinkamai įvertinti multifokalias segmentines smulkiųjų, vidutinių ir didžiųjų tulžies latakų stenozes. Daugybines tulžies latakų striktūros ir išsiplėtimai įgyja „karolių vėrinio“ vaizdą MRC. Šis metodas turi 86% jautrumą bei 77% specifiškumą, o aptikti cholangiokarcinomą turi net 98.9% jautrumą (9). MRC yra tiek pat jautrus tyrimas kaip ir ERCP ir turi mažiau šalutinių reiškinių, todėl turėtų būti pirmu tyrimu įtariant PSC. Diagnozuojant PSC, mūsų pacientei taip pat buvo atliktas MRC tyrimas ir nustatytos intrahepatinės tulžies latakų striktūros, tačiau ligai progresuojant stebėtas klasikinio PSC vaizdas- intrahepatinės ir ekstrahepatinės tulžies latakų striktūros. Pagal EKLA MRC yra auksinis standartas diagnozuojant stambiųjų latakų PSC (4 lentelė).

ERCP naudinga atlikti tuomet, jei norima įvertinti tulžies latakų stenozę dėl galimos CCA, nes šiuo tyrimu galima paimti tiriamąją medžiagą citologiniam tyrimui. Kepenų biopsija yra atliekama tuomet, jei kyla diagnostinių neaiškumų, įtariama smulkiųjų latakų PSC arba persidengiantis sindromas (62). Klasikinis periduktalinis „svogūno žiedo“ vaizdas aptinkamas 50% biopsijų. Jei yra diagnozuojama smulkiųjų latakų PSC, rekomenduojama atlikti kolonoskopiją su terminalinės klubinės žarnos dalies ir įvairių storžarnės segmentų biopsijomis dėl glaudaus ryšio tarp smulkių latakų PSC ir UŽL (10).

Tokių diagnostikos priemonių kaip kepenų biopsija svarbą parodė tyrimas su 390 UŽL pacientų (10). Atlikus 255 pacientų kepenų biopsiją, 43 iš jų buvo aptikta PSC. Iš jų, 29 (76%) turėjo nenormalius kepenų funkcijos rodiklius. Kitai 135 pacientų grupei, kuriai neatliko biopsijos, tik 4 pacientams buvo atrasta PSC naudojant cholangiografinį tyrimo metodą. Vadinas, PSC buvo diagnozuota 16.7% pacientų, kuriems buvo atlikta biopsija palyginus su 2.9%, kuriems ji nebuvo atlikta. Mūsų tyrinėtai pacientei taip pat buvo atlikta kepenų biopsija, kuri padėjo patvirtinti PSC diagnozę. Tačiau pagal EKLA gaires esant klasikiniam PSC vaizdui MRC tyrime ir nustačius padidėjusius cholestazinius kepenų fermentų rodiklius kepenų biopsijos tyrimas nereikalingas.

Kadangi PSC-UŽL ir ypač tie pacientai sergantys OK turi padidėjusią riziką išsivystyti storžarnės ir CCA vėžiui, Europos Krono ligos ir kolito organizacijos gairės rekomenduoja kasmetinę kolonoskopiją nuo PSC diagnozės pradžios, jei yra kolitas, tačiau jei jo nėra, skринingas atliekamas kas 3-5 metus (63). Šiuo metu vis labiau rekomenduojama su dažais atliekama chromoendoskopija, kad būtų lengviau aptikti plokščius epitelio pažeidimus su displazija, o CCA atveju kasmetinę MRC, CA19-9 ir ŠF nustatymą kraujyje bei ERCP su citologiniu tyrimu, jei kyla itarimas CCA (16,64).

CCA diagnozė remiasi tyrimų kombinacija kaip tumorų CA19-9 markeris, MRC, tulžies latakų histologinis tyrimas. CA19-9 stokoja specifiškumo ir jautrumo, todėl turi būti derinamas su kitais tyrimo metodais (15). Pavyzdžiui, FUT2 geno variantai, kurie sutinkami sergant PSC, gali turėti

įtakos CA19-9 kiekiui (65). Todėl deriniai su MRI/MRC (89% jautrumas, 75% specifiskumas) ir endoskopiniu tyrimu, kaip ERCP ar endoskopiniu ultragarsu su adatine aspiracija lieka standartu diagnozuojant CCA (15). Mūsų tirtai pacientėi, sirgusiai PSC jau 18 metų, buvo rastas dinamikoje padidėjęs CA19-9 markeris, todėl papildomai buvo atlikta ERCP bei MRC, bet navikinių masių rasta nebuvo.

3 lentelė. Diagnostiniai metodai PSC nustatymui

Diagnostinis metodas	Jautrumas (%)	Specifiškumas (%)	Pagrindiniai radiniai
Magnetinio rezonanso cholangiografija	86	77	Efektyvus metodas daugiažidiniams segmentiniams smulkiųjų, vidutinių ir didžiųjų tulžies latakų susiaurėjimams nustatyti. Didelis jautrumas (98.9%) cholangiokarcinomai aptikti.
Kepenų fermentų rodikliai (GGT >252 U/L)	99	71	Stipri koreliacija su PSC, kai GGT >252 U/L.
Kepenų biopsija	35-65	80-95	Fibrozinis cholangitas („svogūno vaizdas“), portinis uždegimas su tulžies epitelio infiltracija, ūminis cholangitas ir skiltinė cholestazė.

GGT- Gamagliutamilttransferazė, PSC – Pirminis sklerozuojantis cholangitis

4 lentelė. Europos kepenų ligų asociacijos PSC diagnostikos kriterijai

Tipas	Diagnostikos kriterijus	Pagrindiniai radiniai
-------	-------------------------	-----------------------

Stambiųjų latakų PSC	Būdingi MRCP pokyčiai (aukso standartas) + padidėję cholestaziniai kepenų fermentų kiekiai Biopsija nereikalinga, jei būdingas klasikinis PSC vaizdas MRCP tyrime	Daugybinės striktūros ir išsiplėtimai („karolių vėrinio“ vaizdas) MRCP ar ERCP tyrime (jautrumas 86%, specifiškumas 94%) Padidėjęs ŠF ir GGT kiekis, nors retais atvejais gali būti normalūs
Smulkiųjų latakų PSC	Normali MRCP (būdinga 10% visų PSC atvejų) + histologinis tyrimas (būtina)	Biopsijoje – periduktalinė fibrozė, fibroobliteruojantis cholangitis, periduktalinis uždegimas, duktopenija ir kt.
Autoantikūnai	Nėra diagnostinis tyrimas PSC atveju	p-ANCA, ANCA, anti-SMA Gali būti naudingi įtariant AIH persidengimą
Kolonoskopija	Visiems PSC pacientams, neturintiems diagnozuotos UŽL	Skirta besimptomai ar nedideliems UŽL nustatyti

MRCP – Magnetinio rezonanso cholangiopankreatografija p-ANCA – Perinukleariniai antineutrofiliniai citoplazminiai antikūnai, SMA – Antikūnai prieš lygiuosius raumenis, AIH – Autoimuninis hepatitas, ŠF- Šarminė fosfatazė, GGT- Gamagliutamilttransferazė

4.7 Diferencinė diagnostika

Kadangi PSC charakteristika gali būti panaši į kitas kepenų ligas, svarbūs esminiai diferencinės diagnostikos kriterijai, kurie padėtų PSC atskirti nuo pirminio biliarinio cholangito, autoimuninio hepatito bei cholangiokarcinomos (66, 67, 68, 69) (5 lentelė).

5 lentelė. PSC diferencinė diagnostika

Ligos	Pirminis sklerozuojantis cholangitas	Pirminis biliarinis cholangitas	Autoimuninis hepatitas	Cholangiokarcinoma
-------	--------------------------------------	---------------------------------	------------------------	--------------------

Paciento charakteristika	30-40m. Dažniau vyrams	40-60m. Dažniau moterims	Du amžiaus pikai: 10-20m. ir 40-60m. Dažniau moterims	>50m. Nepriklauso nuo lyties
Etiologija	Imuninės sistemos inicijuotas pažeidimas. Disbiozė. TR toksiškumas. Stipri asociacija su UŽL	Autoimuninė. T ląstelių medijuota tulžies epitelio ląstelių destrukcija.	Autoimuninė. Asocijuojama su HLA-DR3 ar DR4 haplotipais. Tiketini trigeriai hepatito virusai, vaistai ar kitos autoimuninės l.	Piktybinė cholangiocitų transformacija, susiję su lėtiniu uždegimu. Rizikos faktoriai: PSC, lėtinė tulžies lataų obstrukcija
Autoantikūnai	p-ANCA (65%)	AMA (95%), ANA (50%)	ANA, SMA, LKM1	-
Kepenų fermentai	Cholestazinis tipas: ↑ ŠF, ↑ GGT Nežymiai padidėję citoliziniai rodikliai: ↑ ALT/AST	Cholestazinis tipas: ↑ ŠF, ↑ GGT Nežymiai padidėję citoliziniai rodikliai : ↑ ALT/AST	Hepatoceliulinis tipas: ↑ ALT/AST (dažnai bent 10k. virš normos ribos) ↑ ŠF	Cholestazinis tipas: ↑ ŠF, ↑ GGT
Imunoglobulinai	↑ IgM (± IgG)	↑ IgM	↑ IgG ženkliai	-
Histologija	„Svogūno žiedo“ fibrozė, tulžies lataų destrukcija	Destrukcinis cholangito vaizdas. Granulomos tarp skiltelinių ir tulžies latakuose	Sandūros hepatias	Adenokarcinoma, citologinė atipija
Instrumentiniai tyrimai	MRCP/ERCP: intra- ir	UG (obstrukcijos	UG, KT, MRT nespecifiška.	KT, MRT, MRCP. Navikinės

	ekstrahepatinės tulžies latakų striktūros	atmetimui). MRC dažnai normalus; Nebūtina diagnostikai	Gali matytis hepatomegalija, periportinė edema, cirozės požymiai	masės sukeltas pažeidimas ir tulžies latakų obstrukcija
Simptomai	Lėtinis nuovargis; niežulys; Viršutinio dešiniojo kvadranto skausmas; Gelta; Susiję su UŽL simptomais, ypač OK	Nuovargis; niežulys (anksti); Sausos akys, burna; Ksanteliazmos; gelta (velai); Osteoporozė	Nuovargis; artralgija (ypač smulkiuose sąnariuose); Amenorėja; Anoreksija; pykinimas; Gelta (gali būti ūmi);	Gelta be skausmo; Svorio kritimas; anoreksija; Pilvo skausmas
Asociacija su UŽL	Stipri, ypač su OK	Reta	Reta	nežinoma
Gydymas	Kepenų transplantacija; UDCA sumažina cholestazės simptomus ir biocheminius rodiklius	UDCA pirmo pasirinkimo; Obeticholinė r. jei UDCA neveiksmingas.	Imunosupresantai (prednizolonas+azatioprinas); Ciklosporinas, jei gydymas prednizolonu+azatioprinu neveiksmingas	Chirurginė rezekcija(jei lokalus pažeidimas); Chemoterapija (gemcitabinas+cisplatina)
Prognozė	Bloga prognozė be KT. Išgyvenamumas 10-20m. jei negydoma. Cholangiokarcinomos, cirozės rizika.	Gera prognozė su ankstyvu UDCA gydymu. Išgyvenamumas 10-15 metų, jei negydoma. Cirozės rizika.	Gera prognozė, jei anksti pradėtas gydymas imunosupresanta is Atkričio rizika, jei anksti	Bloga prognozė. Dažnai diagnozuojama per velai, todėl jei netinkamas chirurginis gydymas,

			nutrauktas gydymas	išgyvenamumas siekia 1-3 metus.
--	--	--	-----------------------	------------------------------------

TR-tulžies rūgštys, p-ANCA – Perinukleariniai antineutrofiliniai citoplazminiai antikūnai, AMA – Antimitochondriniai antikūnai, AMA – Antimitochondriniai antikūnai, SMA – Antikūnai prieš lygiuosius raumenis, LKM1 – Kepenų ir inkstų mikrosomų tipo 1 antikūnai, ALT - Alanininė aminotransferazė, AST – Aspartataminotransferazė, ŠF- Šarminė fosfatazė, GGT- Gamagliutamilttransferazė, UG – ultragarsinis tyrimas, KT – kompiuterinė tomografija, MRT – magnetinio rezonanso tyrimas, MRCP – Magnetinio rezonanso cholangiopankreatografija, ERCP – Endoskopinė retrogradinė cholangiopankreatografija, UDCA – Ursodeoksicholine rūgštis

4.8 Komplikacijos

Pagrindinės pacientų su PSC mirties priežastys yra kepenų nepakankamumas (30-40%), cholangiokarcinoma (20-30%), su KT susijusios komplikacijos (10-20%), kolorektalinis vėžys (10-15%) (15) (6 lentelė). Mūsų pacientės mirties priežastis buvo su KT susijusios komplikacijos.

Multicentrinio tyrimo duomenimis, iš 7119 PSC-UŽL pacientų, 10.9% turėjo piktybinę hepatobiliarinę ligą (69). Sergant PSC-UŽL reikšmingai padidėja storosios žarnos vėžio rizika, ypač pacientų su OK grupėje dėl lėtinio žarnyno uždegimo. PSC-OK pacientai turi 5 kartus didesnę riziką išsivystyti storžarnos vėžiui ir displazijai palyginus tik OK sirgusiais pacientais (70). Tokia rizika išlieka net po KT. Palyginamasis tyrimas su 273 PSC pacientais parodė, kad pacientai su OK turėjo 56% didesnę riziką išsivystyti kolorektaliniam vėžiui nei KL pacientai (71). Tikėtina, kad tokia didelė rizika išsivysti storžarnos vėžiui yra todėl, nes dėl cholestazės sumažėja TR absorbcija ir jos kiekis padidėja proksimalinėje storžarnos dalyje taip sukeliant laisvųjų radikalų indukuotą DNR pažeidimą (70). Tokius pacientus reikia monitoruoti labai atidžiai, nes PSC-UŽL pacientų žemo laipsnio displazija turi 30% tikimybę virsti į aukšto laipsnio displaziją ar net kolorektalinį vėžį per metus (72). Be to, kumuliacinė rizika išsivystyti storžarnos vėžiui yra 9% po 10 metų, 31% po 20 metų ir 50% po 25 metų (5).

Praėjus 10 metų po PSC diagnozės, CCA rizika siekia net 33% (73). Gali būti sunku atskirti ankstyvos stadijos CCA simptomus nuo PSC, nors daugeliu atvejų ankstyvos stadijos CCA yra besimptomė. Nors smarkiai blogėjantys kepenų biochemijos rodikliai, pilvo skausmas, svorio kritimas ir didėjanti gelta turėtų kelti įtarimą CCA, šiuos simptomus tiek pat gali sukelti ir PSC (73).

Gydant UŽL chirurginiu būdu taip padidina komplikacijų dažnį PSC-UŽL pacientų grupėje. Šie pacientai turi didesnę riziką išsivystyti peristominėms varikozėms atliekant ileostomiją po proktokolektomijos, todėl negydomi kraujavimai gali pareikalausiti portosisteminio šunto arba KT (70). Be to, OK sergantys pacientai, kuriems atliekamas ileoanalinė maišo anastomozė, yra labiau

linę turėti šios zonos uždegimą palyginus tik su UŽL pacientais (74). Šis uždegimas tampa lėtiniu ir padidina riziką išsivystyti vėžiui, todėl šiems pacientams rekomenduojama šios zonos endoskopija kas vienerius arba trejus metus (75). Taip pat pastebėta, kad yra didesnė transplanto praradimo tikimybė tiems pacientams, kuriems buvo atlikta ileoanalinė anastomozė nei tiems, kuriems atlikta terminalinė ileostomija (75).

Pacientai su PSC ir UŽL turi didesnę riziką ūmiam ląsteliniam atmetimui po transplantacijos (76). Rizika išauga jei UŽL yra aktyvi transplantacijos metu, jei yra trumpas intervalas tarp UŽL simptomų ir transplantacijos, jei citomegalovirusas yra nustatytas donoro kepenyse (76). Tačiau pagrindinės išliekančios kepenų transplanto praradimo priežastys išlieka kepenų arterijos trombozė ir tulžies latakų stenozės formavimasis. Praėjus keletai dienų po KT, nagrinėtai pacientei taip pat buvo nustatyto kepenų arterijos bei portinės venos trombozės. Dėl šios priežasties įvyko gausi kepenų nekrozė, subkapsulinė hematoma, hepatikojejunoanastomozės nesugyjimas ir kraujavimas iš jos.

Galimos ir ilgalaikės komplikacijos po KT. De novo UŽL atsiradimas po KT yra 10 kartų dažnesnis PSC pacientams nei bendrosios populiacijos. Rizika siekia 10-11% po 5 metų ir 14-30% po 10 metų (9). De novo UŽL nėra asocijuojama su KT, nes panašūs atvejai aprašyti atliekant tiek inkstų, širdies ar hemapoeitinių kamieninių ląstelių transplantaciją (77). Tikėtina, kad viena iš priežasčių galėtų būti prarastas TR protekcinis poveikis arba imunosupresijos taikymas, ypač dėl takrolimuso.

Yra nustatyta, kad praėjus 10 metų po KT, PSC gali pasikartoti 30-50% pacientų, o ypač didesnis dažnis nustatytas sergant UŽL (78). Tai priklauso nuo žarnyno uždegimo laipsnio, todėl svarbu siekti endoskopinės remisijos.

Kadangi pacientės UŽL eiga buvo švelni, chirurginės žarnyno intervencijos neprireikė. Įdomu tai, jog pacientei, sergančiai PSC jau 18 metų, buvo rasti padidėję CA 19-9 kiekiai, kas galėtų leisti įtarti CCA, tačiau atlikus ERCP ir MRC, navikinių masių rasta nebuvo ir biopsija neatlikta. Tačiau tikėtina, kad ERCP ir MRC galėjo neaptikti smulkių navikinių darinių bei intraepitelinės neoplazijos. Net esant normaliems vaizdiniais tyrimams, metinė CCA rizika sergant PSC siekia 1.5%. Vienintelė komplikacija, kurią patyrė pacientė, buvo kepenų transplanto atmetimas, dėl kurios pacientė mirė. Po atliktos KT pacientei prisidėjo sepsis, kuris turėjo įtakos kepenų transplanto atmetimui.

6 lentelė. Dažniausios mirties priežastys sergant PSC.

Priežastis	Aprašymas
Kepenų nepakankamumas	Atsiranda apie 30-40% PSC pacientų. Progresuojantis tulžies latakų pažeidimas sukelia cirozę, portinę hipertenziją ir kepenų dekomensaciją.

Cholangiokarcinoma (tulžies latakų vėžys)	Atsiranda apie 20-30% PSC pacientų. Prognozė bloga, dažnai diagnozuojama per vėlai.
Storosios žarnos vėžys (ypač sergant UŽL)	Atsiranda apie 10-15% PSC pacientų, turintiems gretutinį opinių kolitą. Rizika ženkliai didesnė nei vien tik sergant UŽL.
Infekcijos (ypač cholangitas)	Atsiranda apie 10-15% pacientų. Pasikartojantis ar sunkus cholangitas gali sukelti sepsį, ypač esant pažengusiai ligai ar ryškioms striktūroms.
Kepenų transplantacijos komplikacijos	Atsiranda apie 10-20% PSC pacientų. Apima kepenų arterijos trombozę, ūmus ląstelinis atmetimas, sepsis ar chirurgines komplikacijas.

PSC – Pirminis sklerozuojantis cholangitas, UŽL – Uždegiminės žarnų ligos

4.9 Gydymas

PSC-UŽL gydymas apima ursodeoksicholinę rūgštį (UDCA) ir imunosupresantus, tokius kaip azatiopriną, infliksimabą, ciklosporiną, bet nei vienas iš šių vaistų neįrodė galintis pagerinti PSC ligos eigą (9) (7 lentelė). Tik adalimumabo skyrimas sumažino tik ŠF kiekį, tačiau PSC eigos nepagerino. Kitavertus, žinant vieną patogenezinių PSC-UŽL mechanizmą, kaip limfocitų migravimas iš žarnyno gleivinės į kepenis ir sekretavimas integriną $\alpha 4\beta 7$, leidžia tikėti, kad vedolizumabas veiks šias patogenezines grandis, kadangi šis yra integrino $\alpha 4\beta 7$ inhibitorius. Visgi studijos parodė, kad vedolizumabas neturi reikšmingos įtakos stabdant tulžies latakų fibrozę ir stenozę (79). Nors ir nėra kontraindikacijų vartoti tokius imunosupresantus kaip golimumabą, ustekinumabą ar tofacitinibą pacientams su PSC-UŽL, studijų patvirtinančių jų efektyvumą PSC gydyme taip pat nėra (9).

Gydymas UDCA (15-20 mg/kg/day) padeda pagerinti cholestazės sukeltus simptomus bei laboratorinius rodiklius, tačiau ligos progresavimo nestabdo ir nepratęsia laikotarpio be KT (7). Didesnės UDCA dozės (20-30 mg/kg/day) gali turėti net kenksmingą poveikį pacientams (80). Klinikiniame atvejuje nagrinėta pacientė po PSC diagnozės taip pat pradėjo vartoti UDCA, kurio vartojimas visą gydymo laiką nebuvo nutrauktas, tačiau cholestaziniai kepenų rodikliai (ŠF ir GGT) bei cholestazės sukelti simptomai, tai yra niežulys, nesumažėjo.

Refrakterinis niežulys yra viena iš KT indikacijų, todėl jos gydymas taip pat svarbus. Pirmo pasirinkimo niežulio gydymas yra bezofibratas arba rifaksiminas (33). Mūsų tirta pacientė dėl progresuojančios PSC skundėsi refrakteriniu niežuliu, todėl per visą ligos istoriją buvo išbandytas cholestiraminas, UDCA, fenobarbitalis, antidepresantai, skirtingu metu išbandyti skirtingi plazmaferezinių kursų kiekiai (4 ir 6 ciklai). Paskyrus cholestiraminą ir fenobarbitalį pacientei niežulys per mėnesį laiko koreguodavosi, tačiau efektyvumas būdavo laikinas ir kiekvienos naujos hospitalizacijos metu, kurios priežastys būdavo cholestazės, cirozės simptomų blogėjimas arba tulžies latakų restentavimas, niežulys būdavo pagrindinis nusiskundimas. Paskyrus plazmaferezinių kursų pacientė taip pat pasiekė pilna odos niežulio remisiją, kuri tęsdavosi iki 6 mėnesių. Dėja, bezofibratas ar rifaksiminas išbandyti nebuvo. Net keletas perspektyvinių tyrimų paaiškėjo antibiotikų vertę PSC-UŽL gydyme. Iki 40% PSC-UŽL pacientų normalizavosi kepenų biocheminiai rodikliai iki 1 metų vankomicino vartojimo (82). Kitos studijos parodė minociklino ir metronidazolio efektyvumą gerinant kepenų biocheminius rodiklius (83).

Klinikiniai tyrimai, tiriantys naujus vaistus, kurie slopina fibrozę (simtuzumabas), mažina cholestazę (obeticholinę rūgštį (FXR agonistas)) arba FGF19 analogai, mažinantys TR sintezę, vis dar vyksta. PSC pacientams su pažengusia eiga reikalingas ERCP gydymo metodas. Dėl lėtinio cholangito gali prireikti stento implantavimo, balioninės striktūros dilatacijos arba sfinkterotomijos (84). Endoskopinis tulžies latakų striktūrų gydymas gali sumažinti PSC sukeltus simptomus. Balioninė dilatacija dominuojančių striktūrų prieš paskutinės stadijos kepenų ligą gali pagerinti paciento išgyvenamumą (85). Mūsų nagrinėtai pacientei taip pat buvo atlikta daugybė ERCP stentavimų ir balioninių dilatacijų dėl tulžies latakų obstrukcijos, po kurių sumažėdavo cholestazės sukelti simptomai, tokie kaip niežulys, gelta.

Ortotopinė kepenų transplantacija išlieka vieninteliu veiksmingu PSC gydymu, kurios 5 metų išgyvenamumas siekia 80-90%, 10 metų 70%, o atkryčiai 20% (15). Jos indikacijomis išlieka paskutinės stadijos kepenų nepakankamumas įvertinus MELD, lėtinis cholangitas refrakterinis tulžies latakų stentavimui, refrakterinis niežulys bei CCA. Mūsų pacientei buvo skirti papildomi MELD balai iki 22 dėl išliekančio invalidizuojančio niežulio, todėl pacientė buvo įtraukta į KT sąrašą.

Prieš atliekant KT svarbu atsižvelgti į UŽL aktyvumą, transplantato suderinamumą, antikoagulantų pasirinkimą, tinkamą tulžies latakų anastomozės metodą (15). Preoperacinė kolito remisija yra rekomenduojama, nes aktyvus kolitas KT metu susijęs su padidėjusia transplantato atmetimo reakcija (86). Pacientai su PSC turi didesnę hiperkoagulacijos riziką peritransplantacijos metu (15). KT pasirinkimo metodai yra hepatojejunostomija su Roux-en-Y, hepatodoudenostomija ir latakų su latakų anastomozė (87). Meta analizės duomenimis, mažesnis cholangito dažnis pastebimas tarp pacientų, kuriems buvo atlikta latakų su latakų anastomozė, palyginus su biliarioenterine anastomozė (87).

Be to, pastebėta, kad KT padeda sumažinti UŽL aktyvumą. Vieno tyrimo duomenimis, iš 152 PSC-UŽL pacientų, kuriems buvo atlikta KT, net 119 (78.3%) uždegiminis aktyvumas sumažėjo (88). Visgi tikėtina, kad šio tyrimo pacientų uždegiminio aktyvumo sumažėjimui įtakos turėjo ir ciklosporino vartojimas.

Atlikta kolektomija prieš arba per transplantaciją gali sulėtinti PSC progresiją. Daugiamatės analizės duomenimis, kepenų transplantacijos dažnis pacientams be kolektomijos po 10 metų buvo 33%, o tiems, kuriems buvo atlikta kolektomija, dažnis siekė 25% (9). Kito tyrimo metu buvo atrasta, kad ankstyva kolektomija, net prieš PSC diagnozę, atlikta 200 pacientų buvo susijusi su sumažėjusiu KT poreikiu ir mirtingumu (89). Be to, PSC-UŽL pacientai su atlikta kolektomija iki KT turėjo sumažėjusią riziką pasikartojančiai PSC po KT (90). Taigi, tiek pankolektomija su ileostomija ir kolektomija su ileoanalinio maišelio suformavimu yra efektyvūs chirurginiai metodai ir šiuo metu daugeliui pacientų pirminis pasirinkimo metodas išlieka ileoanalinio maišo suformavimas.

Remiantis EKLA nustatytomis PSC gydymo gairėmis, mūsų pacientė atitiko beveik visus gydymo algoritmo protokolus, tai yra per visą gydymo kursą vartojo UDCA, skirtos atitinkamai reikalingos endoskopinės intervencijos bei išliekant refrakteriniam niežuliui bei progresuojant kepenų cirozei ir kepenų nepakankamumui atlikta KT. Teisingas pasirinkimas buvo neskirti kortikosteroidų, imunosupresantų ar biologinių vaistų, nes šie vaistai neįrodė veiksmingumo gydant PSC. Tikėtinos gydymo klaidos dėl refrakterinio niežulio, nes nepaisant paskirtų įvairių niežulį mažinančių vaistų (cholestiraminas, fenobarbitalis ir kt.), nebuvo išmėginti pirmo pasirinkimo vaistai pagal EKLA, tai yra bezofibratas ir rifampicinas.

7 lentelė. Europos kepenų ligų asociacijos PSC-UŽL gydymo gairės

Gydymo kategorija	Gairės ir rekomendacijos
Farmakologinis gydymas	UDCA 13–23 mg/kg per parą gali būti svarstomas pacientams, kurių ŠF ar GGT yra nuolat padidėję. Gydymas turėtų būti tęsiamas, jei ŠF (arba GGT vaikams) normalizuojasi arba simptomai pagerėja per 12 mėnesių.
Kortikosteroidai, imunosupresantai, biologiniai vaistai	Nerekomenduojama PSC gydymui.
Ilgalaikis antibiotikų vartojimas	Nerekomenduojamas PSC gydymui, nebent yra pasikartojantis bakterinis cholangitas.

Niežulio gydymas	Jei niežulio priežastis yra tulžies latako stenozę, reikia atlikti endoskopinį balioninį išplėtimą (arba stentavimą, jei balioninis išplėtimas nepakankamas). Farmakologinis gydymas: vidutinio ar sunkaus PSC sukkelto niežulio gydymui rekomenduojamas bezafibratas arba rifampicinas.
Endoskopinė intervencija	Rekomenduojama pacientams, kuriems nustatomos didelio laipsnio striktūros bendrajame tulžies latake arba kepenų latakuose ir yra obstrukcinės cholestazės ir/arba bakterinio cholangito požymių.
Kepenų transplantacija	Svarstyтина pacientams, sergantiems PSC su dekompenсуota kepenų ciroze ar hepatoceliuline karcinoma pagal standartines gaires. Taip pat svarstyтина pacientams su pasikartojančiu bakteriniu cholangitu ir/arba sunkiu niežuliu ar gelta, nepaisant endoskopinio ir farmakologinio gydymo.

UDCA - Ursodeoksicholio rūgštis, ŠF- Šarminė fosfatazė, GGT- Gamagliutamilttransferazė

5. CHOLELITIAZĖ

UŽL ir tulžies akmenligė yra dvi svarbios virškinamojo trakto ligos, kurias gali sieti keletas panašių patogenezinių mechanizmų. Be to, naujausi tyrimai rodo, kad sergant UŽL-cholelitiazė gali būti bendrų rizikos veiksnių (91). Epidemiologinė statistika rodo, kad UŽL sergantys pacientai turi bent dvigubai didesnę riziką susirgti tulžies akmenlige nei bendroji populiacija (92). Sergant UŽL esminiai faktoriai lemiantys ekstraintestines manifestacijas sudaro genetinių veiksniai, aplinkos poveikis ir žarnyno mikrobiotos įtaka. Šių procesų pusiausvyros sutrikimai prisideda prie įvairių virškinamojo trakto ligų vystymosi. Lėtiniai uždegiminiai procesai, tulžies rūgščių apykaitos pokyčiai ir žarnyno mikrobiotos disbalansas yra trys pagrindiniai veiksniai, siejantys UŽL ir tulžies akmenligę (93).

5.1 Epidemiologija

Tulžies akmenligė pasireiškia 10–15% suaugusiųjų Vakarų šalyse, tačiau jos paplitimas yra mažesnis Afrikos ir Azijos populiacijose (3–10%) (94). Tuo tarpu tarp UŽL sergančių pacientų, tulžies akmenligės paplitimas yra žymiai didesnis – nuo 11% iki 34% (95). Tyrimai rodo, kad vidutinio amžiaus vyrai ir pacientai, neturintys gretutinių ligų, dažniau susiduria su UŽL ir tulžies akmenligės komorbidiškumu (92). Tačiau tulžies akmenys bendrojoje populiacijoje dažniau diagnozuojami vyresnio amžiaus žmonėms, moterims ir pacientams su gretutinėmis ligomis. Viena tyrimo nustatyta, kad 7,8% Krono liga sergančių pacientų ir 3,8% pacientų, sergančių opiniu kolitu turėjo tulžies akmenis (96).

5.2 Rizikos faktoriai

Tulžies akmenų susidarymą lemia daugybė gerai žinomų rizikos veiksnių, tarp jų amžius, lytis, nėštumas, didelis kūno masės indeksas (KMI), alkoholio vartojimas ir riebių, bet skaidulų stokojančių produktų vartojimas. Be to, greitas svorio netekimas dėl mažo kaloringumo dietų ar bariatrinės chirurgijos, taip pat mažas fizinis aktyvumas siejami su didesne tulžies akmenligės rizika (91).

Tarp pacientų, sergančių Krono liga (KL), tam tikri klinikiniai ir chirurginiai veiksniai reikšmingai prisideda prie tulžies akmenų susidarymo. Vyresnis amžius, ilga ligos trukmė, agresyvi ligos forma (striktūros ar perforacijos), daugkartinės pilvo operacijos, ilgalaikis kortikosteroidų vartojimas ir parenterinė mityba stipriai susiję su didesne tulžies akmenligės rizika (91). Amžius yra vienas pagrindinių tulžies akmenligės vystymosi veiksnių UŽL pacientų tarpe (92). Sergamumas tulžies akmenlige ženkliai padidėja po 50 metų, tikėtina, dėl su amžiumi susijusių tulžies sudėties ir medžiagų apykaitos pokyčių. Palyginti su iki 49 metų amžiaus asmenimis, tulžies akmenų atsiradimo rizika yra dvigubai didesnė tarp 50–64 metų amžiaus asmenų ir tris kartus didesnė tarp ≥ 65 metų asmenų. Ilgesnė UŽL trukmė nei 15 metų taip pat susiję su didesne tulžies akmenligės rizika (97). Tyrimai rodo, kad daugiau nei 30 cm klubinės žarnos rezekcija ir trijų ar daugiau žarnyno rezekcijų atlikimas reikšmingai padidina tulžies akmenų susidarymo tikimybę (91). Tam tikros chirurginės procedūros, tokios kaip klubinės žarnos ir ileocekalinės srities rezekcija, ileostomija, totalinė proktokolektomija ir dešinioji bei kairioji kolektomija, yra susijusios su žymiai didesne tulžies akmenų išsivystymo rizika (96). Tačiau sigmoidinė rezekcija ir striktūroplastika tokios rizikos nesukelia. Opiniu kolitu (OK) sergantiems pacientams reikšmingais rizikos veiksniais pripažinti totalinė proktokolektomija ir ileostomija.

5.3 Patofiziologija

Siejami keletas mechanizmų, kurie gali turėti įtakos tulžies akmenų formavimėsi sergant UŽL:

Tulžies rūgščių malabsorbcija ir cholesterolio prisotinimas

KL pacientams dažnai pažeidžiama klubinė žarna arba atliekama klubinės žarnos rezekcija, todėl dažnai pasireiškia tulžies rūgščių malabsorbcija ir didesnė jų dalis pasišalina kartu su išmatomis (98). Tai lemia sumažėjusį tulžies rūgščių kiekį enterohepatinėje sistemoje, kepenyse didėja cholesterolio išskyrimas į tulžį ir mažėjo jos tirpumas, todėl vyksta cholesterolio supersaturacija.

Pakitusi bilirubino apykaita ir pigmentiniai akmenys

Pacientams, sergantiems KL su klubinės žarnos pažeidimu ar po jos rezekcijos, pastebėtas padidėjęs bilirubino kiekis tulžyje, kuris gali prisidėti prie pigmentinių tulžies akmenų susidarymo (99). Manoma, kad dėl sutrikusios tulžies rūgščių absorbcijos šiems pacientams padidėja bilirubino tirpumas storojoje žarnoje, o tai skatina didesnę bilirubino reabsorbciją į kraujotaką. Vieno tyrimo duomenimis KL sergantys pacientai su klubinės žarnos pažeidimu ar po šios žarnos rezekcijos turėjo žymiai didesnį bilirubino kiekį tulžyje nei pacientai, kurių KL buvo lokalizuota tik storojoje žarnoje (91). Tai rodo, kad perteklinis konjuguotas bilirubinas pasiekia storąją žarną, kur jį suskaido bakterijų gliukuronidazės, paversdamos į nekonjuguotą bilirubiną. Šis nekonjuguotas bilirubinas absorbuojamas į kepenis, kur vėl konjuguojamas ir išskiriamas į tulžį. Tam tikromis sąlygomis šis bilirubinas gali precipituoti kaip kalcio druskos, skatinant tulžies akmenų formavimąsi, ypač esant tulžies stazei ir sutrikusiam tulžies pūslės judrumui (100).

Tulžies pūslės hipomotilumas dėl ilgalaikio badavimo ir parenterinės mitybos

Ilgalaikis badavimas ir parenterinė mityba – dažni UŽL gydymo elementai ligos paūmėjimo ar pooperaciniu laikotarpiu – mažina tulžies pūslės judrumą, dėl ko tulžis ilgiau užsilaiko, sudarydama palankias sąlygas akmenų formavimuisi (101).

Žarnyno mikrobiotos disbalansas ir tulžies rūgščių apykaitos sutrikimai

UŽL pacientams dažnai pasireiškia žarnyno disbiozė, kuris gali prisidėti prie tulžies rūgščių metabolizmo sutrikimų (102). Be to, po chirurginės rezekcijos KL pacientams, anaerobinės bakterijos gali kolonizuoti terminalinę klubinę žarną ir sukelti tulžies rūgščių dekonjugaciją, dėl ko blogėja jų absorbcija ir dar labiau didėja tulžies akmenligės rizika.

Imuninės sistemos disbalansas ir uždegiminis atsakas

Th1 sukeltas uždegiminis atsakas, dažnas KL pacientams, siejamas su cholesterolinių tulžies akmenų formavimusi (103).

PSC ir tulžies latakų fibrozė

PSC dažnai diagnozuojamas OK pacientams ir pasižymi lėtiniu uždegimu bei fibroze intrahepatiniuose ir ekstrahepatiniuose tulžies latakuose, didinant tulžies latakų striktūrų ir akmenligės riziką (104).

Lėtinis uždegimas ir jo poveikis tulžies sekrecijai

Sisteminiai uždegiminiai procesai, kuriuos skatina interleukinai ir naviko nekrozės faktorius-alfa (TNF- α), gali sutrikdyti tulžies pūslės judrumą ir tulžies sekreciją, taip dar labiau prisidedami prie tulžies akmenų susidarymo (105).

5.4 Simptomai

Daugeliu atvejų tulžies akmenys nesukelia jokių simptomų ir pacientas jų nejaučia. Tačiau, jei pasireiškia klinika simptomai, dažniausiai pacientai skundžiasi nuolatinio, vidutinio ar stipraus intensyvumo skausmu viršutinėje dešinėje pilvo dalyje, dažnai lydimas pykinimo, vėmimo ir nevirškinimo pojūčiu. Tarp UŽL sergančių pacientų daugiau nei 20 % naujai susiformavusių tulžies akmenų tampa simptominiai ir reikalauja cholecistektomijos (106). Klinikiniai tyrimai parodė, kad pykinimo ir vėmimo dažnis yra didesnis UŽL pacientams, turintiems tulžies akmenligę, palyginti su sveikais asmenimis, o tai rodo skirtingą simptomų pasireiškimą šioje pacientų grupėje (107).

5.5 Gydymas

Pacientams, sergantiems UŽL ir turintiems padidėjusią tulžies akmenų susidarymo riziką, gali būti naudinga ursodeoksicholio rūgšties (UDCA) terapija (96). Tyrimai rodo, kad ilgalaikis UDCA vartojimas gali būti veiksmingas didelės rizikos KL sergantiems pacientams, ypač kaip pirminė prevencinė priemonė tiems, kurie patiria ilgesnį badavimą ar vidutinį svorio netekimą ($\leq 1,5$ kg per savaitę) (91). Tačiau šiuo metu nėra pakankamai įrodymų, kad UDCA vartojimas būtų veiksmingas simptominiams ar besimptominiams tulžies akmenims gydyti, jei jų priežastis nėra greitas svorio mažėjimas. Siekiant mažinti tulžies akmenų riziką, rekomenduojama riboti parenterinės mitybos trukmę UŽL sergantiems pacientams. Jei parenterinė mityba būtina ilgą laiką, į gydymą turėtų būti įtraukti cholecistokininas ir aminorūgščių tirpalai, kurie gali sumažinti tulžies stazės ir akmenų

susidarymo riziką (108). Be to, svarbų vaidmenį atlieka mitybos pokyčiai. Daug maistinių medžiagų turinti dieta, kurioje gausu vaisių, daržovių ir viso grūdo produktų, kartu su sumažintu sočiųjų riebalų ir alkoholio vartojimu, gali pagerinti ne tik UŽL eigą, be ir padėti sumažinti tulžies akmenligės riziką. Kadangi UŽL sergantys pacientai dažnai susiduria su maistinių medžiagų malabsorbcija, reikėtų skirti riebaluose tirpių vitaminų (A, D, E ir K) papildus, nes jie dalyvauja tulžies druskų apykaitoje ir jų trūkumas gali skatinti akmenų susidarymą (91). Kai tulžies akmenligė sukelia komplikacijas, gali būti reikalinga cholecistektomija. Tačiau profilaktinė cholecistektomija po klubinės žarnos rezekcijos šiuo metu nėra rekomenduojama (109).

6. VAISTŲ SUKELTAS KEPENŲ PAŽEIDIMAS

Vaistų sukeltas kepenų pažeidimas (DILI) yra viena pagrindinių ūmaus kepenų nepakankamumo priežasčių. DILI būdingas penkis ir daugiau kartus padidėjęs transaminazių aktyvumas, gelta ir su kepenų patologija susijusi koagulopatija (110). DILI gali būti tiesioginis, netiesioginis arba idiosinkrazinis (111). Tiesioginis DILI pažeidimas atsiranda, kai vaistas tiesiogiai yra hepatotoksiškas kepenims. Netiesioginis DILI pažeidimas įvyksta dėl vaisto veikimo mechanizmo, o ne dėl jo toksiškos sudėties. Šios dvi formos paprastai priklauso nuo dozės. Idiosinkratinis DILI yra susijęs su minimaliai arba visai ne toksiškais vaistais ir su kepenų metabolinėmis savybėmis. Idiosinkratinis DILI nepriklauso nuo dozės (111).

Tiesioginio ir netiesioginio kepenų pažeidimo atvejais padidėja transaminazės bei šarminė fosfatazė, hiperbilirubinemija pasitaiko retai, o nutraukus vaistą kepenų fermentai kiekiai vėl sumažėja. Simptomai gali būti lengvi arba jų visai nebūti (112).

Idiosinkrazinė forma klasifikuojama į tris grupes pagal serumo ALT ir ŠF vertes (113). Ūmus hepatoceliulinis hepatitas, kai $ALT > 2$ virš normos vertės arba $ALT/ŠF \geq 5$; Ūmus cholestazinis hepatitas, kai gali būti izoliuotai padidėjusi $ŠF > 2$ virš normos arba $ALT/ŠF \leq 2$; mišrus pažeidimas, kai kartu yra $ALT > 2$ virš normos ir ŠF padidėjimas bei $ALT/ŠF$ santykis tarp 2 ir 5.

RUCAM vertinimo sistema padeda galima įvertinti DILI tikimybę, skaičiuojant balus už klinikinius, biocheminius, serologinius ir radiologinius kepenų pažeidimo požymius (114).

Dažniausiai pacientams DILI atsiranda per 90 dienų nuo gydymo pradžios, nors kai kuriais atvejais DILI gali atsirasti net praėjus daugeliui mėnesių (110).

UŽL gydymo galimybės šiuo metu apima ne tik tradiciniai vaistai, kaip mesalazinas, imunomodulatoriai, kortikosteroidai ar tumorų nekrozės faktoriaus inhibitoriai, bet taip pat ir nauji vaistai, kaip anti-integrino ir anti-interleukino biologinė terapija, janus kinazės inhibitoriai.

6.1 Aminosalicilatai

Aminosalicilatams priklauso tokie vaistai kaip sulfasalazinas, sulfapiridinas ir 5-aminosalicilo rūgštis (5-ASA), žinomas kaip mesalazinas. Šie vaistai vartojami oraliai arba lokaliai, atliekant klizmas arba įsidedant žvakutes indukuoti ir palaikyti remisiją lengvo-vidutinio sunkumo OK (115).

Sulfapiridino vartojimas buvo laipsniškai mažinamas dėl reikšmingų nepageidaujamų poveikų, įskaitant ūminį hepatitą (116). Sulfasalazinas savo sudėtyje turi 5-ASA ir sulfapiridinas ir būtent pastaroji molekulė yra atsakinga už toksinį efektą. Sulfapiridinas kepenyse yra acetilinamas, o acetilinimo pajėgumas yra genetiškai determinuotas, todėl lėti acetilintojai turi didesnę laisvo sulfasalazino kiekį ir didesnę hepatotoksiškumo riziką (117). Šis toksinis poveikis pasireiškia dėl padidėjusios kepenų hipersensitivityvumo reakcijos, kuri gali sukelti įvairias kepenų pažeidimo formas: granuliomatozinį hepatitą, cholestazinę kepenų ligą ir retais atvejais ūminį kepenų nepakankamumą (118). Hipersensitivityvumo reakcija išsivysto per 2 mėnesius, o atvejų dažnis siekia 0.4% (119). Pagrindinius simptomus sudaro karščiavimas, bėrimai, hepatomegalija, limfadenopatija, atipinė limfocitozė ir eozinofilija (116).

Visgi DILI yra pakankamai retas vartojant sulfasalaziną. Viena studija apskaičiavo, kad mesalazino hepatito dažnis tesiekė 3.1 atvejus per milijoną pacientų, o vartojant sulfasalaziną 6 atvejai per milijoną pacientų (120).

Kita studija įvertino keletą biocheminių kelių, kurie gali dalyvauti sulfasalazino indukuotame kepenų pažeidime (121). Tai apima oksidacijos-redukcijos procesus, citochromo p450 kelią, glutationo metabolizmą, epidermio augimo faktoriaus receptorių ir citochromo p450 2C55 kelią.

Mesalazino hepatotoksiškumas išlieka žemas, nes yra minimaliai absorbuojamas ir pašalinamas kartu su išmatomis (122). Nepageidaujamas poveikis visgi gali pasireikšti tam tikromis formomis, nuo lengvo asimptominio kepenų citolizės padidėjimo iki idiosinkratinės cholestazės (123). Iki 4% pacientų gali turėti padidėjusius kepenų fermentų kiekius (124). Klinikinio atsitiktinių imčių tyrimo duomenimis, 1% pacientų, vartojančių mažiausią mesalazino dozę (1.5 g per dieną) turėjo padidintus transaminazės kiekius, kurie sumažėjo nutraukus vaistą (124). Vėl paskyrus gydymą po 4 savaičių, kepenų citolizės rodikliai vėl padidėjo.

Jei yra reikšmingai padidėjusios transaminazės ir/arba hipersensitivityvumo požymiai, mesalazinas ir sulfasalazinas turėtų būti nutraukti ir atlikti kraujo ir vaizdiniai tyrimai. Jei tyrimų rezultatai yra neigiami, pradėti gydymą prednizonu pradine 40 mg doze su palaipsniu mažinimu, papildomu antipiretikų ir antihistamininių preparatų skyrimu (120).

6.2 Tiopurinai

Azatioprinas (AZA) ir 6-merkaptopurinas (6-MP) priklauso tiopurinų grupei. Šie vaistai naudojami palaikyti UŽL remisijai kaip monoterapija arba kartu su anti-TNF biologine terapija, siekiant sumažinti antikūnų susidarymą ir taip užkirsti kelią nuo šių vaistų veiksmingumo praradimo. Šie vaistai gali sukelti nuo dozės nepriklausomas alergines reakcijas, idiosinkratinės reakcijas arba nuo dozės priklausomas reakcijas, kurios dažniausiai susijusios su TPMT aktyvumu, nepageidaujamą poveikį (110).

Kepenų pažeidimui būdinga gerybinė eiga ir pagerėjimas sumažinus dozę, o nutraukti terapiją prireikia tik 3-4% atvejų (125). Apie 90% pacientų kepenų funkcijos rodikliai sugrįžta į normą sumažinus tiopurinų dozę arba nutraukus gydymą (126). Tiopurinų vartojimas kartu su mesalazinu, sisteminiais kortikosteroidais ar anti-TNF nepadidina DILI rizikos [127]. Tačiau yra rodančių studijų, kad hepatotoksiškumo rizika padidėja vartojant tiopurinus kartu su metotreksatu, kai pacientai serga UŽL ir turi jau egzistuojančią kepenų ligą (128). Bendras tiopurinų sukeltas hepatotoksiškumo dažnis siekia tarp 3.7-13.3% [126]. Hepatotoksiškumas pasireiškia rečiau moterims, o dažniau sergant KL, NAFLD ir rūkant (129). Vienos prospektyvinės studijos duomenimis, kortikosteroidų vartojimas padidina AZA/6-MP sukeltą hepatotoksiškumą, o anti-TNF vartojimas turi protekcinį poveikį (130). Svarbi AZA metabolizmo dalis priklauso nuo glutathiono hepatocituose, kai AZA yra verčiamas glutathiono S-transferazės į 6-MP ir metilnitroimidazolį (110). Todėl pas pacientus, kurių glutathiono S-transferazės aktyvumas yra aukštas, padidėja hepatotoksiškumas dėl didelių metil-nitroimidazolio ir MP kiekių (131). Hepatotoksiškumas gali pasireikšti kaip asimptominis transaminazių padidėjimas arba ūmus hepatitas, dažniausiai cholestazės ar mišraus tipo (110). Retesnės pažeidimo formos apima kraujagyslių endotelio pažeidimai, peliosis hepatis ir sinusoidinis sindromas (123). Cholestazinis hepatitas ir padidėjusios aminotransferazės yra idiosinkratinės reakcijos ir atsiranda per pirmus 3 mėnesius pradėjus gydymą, o kraujagyslių endotelio pažeidimai yra priklausomi nuo dozės ir dažniau pasireiškia tarp 3 mėnesių ir 3 metų po pradėto gydymo (133). Asimptominis transaminazių padidėjimas yra dažnas ir pasireiškia 5-15% atvejų vartojant AZA ar 6-MP (130).

Tiopurinų sukeltas kepenų pažeidimas yra asocijuojamas su tiopurinų S-metiltransferaze (TPMT), kuri dalyvauja AZA ir 6-MP metabolizme (123). Esant šio fermento genetiniam polimorfizmui, gali sumažėti katabolizmo aktyvumo lygis ir padidėti tiopurino metabolitų kiekis, kuris sukelia hepatotoksiškumą (134). 0.3% individų turi žemą, 11% vidutinį, o 89% normalų TPMT aktyvumą (113). Be to, TPMT polimorfizmai asocijuojami su hematotoksiškumu, ypač neutropenija (123).

Azatioprinas yra provaistas, kuris metabolizuojamas į 6-MP. 6-MP gali pereiti tris skirtingus metabolizmo kelius. Pirmasis kelias apima 6-MP metilinimą į 6-metilmerkaptopuriną (6-MMP) tiopurino metiltransferazės. 6-MMP yra neaktyvus metabolitas, bet svarbus hepatotoksiškumo

vystymėsi (110). Apie 15-20% pacientų, gydytų tiopurinais, būdingas hipermetilinimas, kai dėl didelio TPMT aktyvumo 6-MP metilinamas į 6-MMP, o ne bioaktyvuojamas iki tioguanino nukleotidų (TGN) (135). Subterapinis TGN lygis gali lemti prastą atsaką į gydymą, o aukšti 6-MMP kiekiai koreliuoja su tris kartus didesne hepatotoksiškumo rizika (136). Antras kelias apima 6-MP vartimą į 6-tioinozino 5-monofosfatą veikiant hipoksantino guanino fosforibozilo transferazei, o tuomet metabolizuojamas į aktyvų nukleotido 6-tioguaniną (6-TG) (137). Trečias kelias apima 6-MP vartimą į neaktyvų metabolitą 6-tiūro rūgštį (6-TA) katalizuojant ksantino oksidazei. Yra pastebėta, kad pas kai kuriuos žmones produkuojama daugiau 6-MMP nei 6-TG ir jiems dažniau išsivysto hepatotoksiškumas (138).

Alopurinolis neretai skiriamas kartu su AZA, nes turi įtakos jo metabolizmui. Alopurinolis inhibuoja ksantino oksidazę, todėl tai padidina 6-TGN kiekį. Pacientai su dideliu 6-MMP/6TGN santykiu gali pasiekti mažesnius 6-MMP ir didesnius 6TGN kiekius paskiriant AZA-alopurinolio kombinaciją. Mažesni 6-MMP kiekiai asocijuojami su mažesne hepatotoksiškumo rizika (139). Be to, yra įrodytas ilgalaikis saugus ir efektyvus alopurinolio-AZA skyrimas UŽL pacientams. Pilotinės studijos su 11 UŽL pacientais duomenimis, ūmus tiopurinų hepatotoksiškumo gydymas alopurinolio ko-terapija su maža AZA doze padėjo 82% pacientams išlikti ilgalaikėje remisijoje su normaliais kepenų rodikliais (140).

Dėl galimo kepenų pažeidimo rekomenduojama rutiniškai atlikti kepenų biocheminius tyrimus. Rekomenduojama tikrintis kas savaitę pirmą mėnesį, kas antrą savaitę antrą mėnesį ir kas trečią mėnesį po trečio mėnesio nuo gydymo pradžios (141).

Taip pat rekomenduojama prieš pradedant gydymą tiopurinais išsitiirti TPMT aktyvumo lygį. Tokia strategija leis sumažinti pradinę dozę, jei fermento aktyvumas yra žemas ir sumažins nepageidaujamų reiškinių dažnį (142).

Jei azatioprinas sukelia DILI, galima gydymą keisti į 6-MP, kuris yra efektyvus 71-87% atvejais sumažinant toksinį efektą kepenims (135). Kai kurie autoriai rekomenduoja rutiniškai tirti 6-MMP, kad identifikuoti pacientus, kuriems yra didelė hepatotoksiškumo rizika. Vartojant 6-MP kasdien du kartus vietoj vieno tyrimų duomenimis sumažina 6-MMP kiekį ir hepatotoksiškumo riziką (132).

6.3 Metotreksatas

Metotreksatas yra antimetabolitas, kuriam būdinga antiproliferacinės ir imunosupresinės savybės dėl gebėjimo sutrikdyti DNR sintezę per dihidrofolato reduktazės inhibiciją, todėl sumažėja uždegiminių citokinų sintezė ir padidėja limfocitų apoptozė. Metotreksatas šiuo metu dažniausiai skiriamas palaikant KL remisiją. Dėl ilgalaikės terapijos metotreksatu (MTX), kepenų ląstelėse kaupiasi MTX metabolitas poliglutamatas, kuris, tikėtina, yra toksiškas kepenims (143). Kitas MTX sukulto kepenų

pažeidimo mechanizmas asocijuojamas su folatų inhibiciją ir sumažėjusią nukleotidų sintezę (144). MTX gali sukelti įvairius histologinius pokyčius, tokius kaip makrovezikulinė steatozė, žvaigždinių ląstelių hipertrofija, portinis uždegimas ir fibrozė (145). Kai kuriais atvejais, MTX sukeltas kepenų pažeidimas pasireiškia trumpalaikiais kepenų funkcijos rodiklių pokyčiais, kurie normalizuojasi, nepaisant gydymo tęsimo ir nekeičiant dozės (110).

Nustatyta, kad tarp 15-50% pacientų, gaunančių ilgalaikį mažos dozės MTX gydymą, turi padidėjusius transaminazių kiekius (146).

MTX sukeltas kepenų pažeidimas dažniau pasireiškia UŽL pacientams nei kitiems pacientams. Priešingai, sergant ne UŽL ligomis, kaip reumatoidiniu artritu, MTX gydymo fone kepenų fermentai padidėja mažiau nei 10% atvejų (147). Tyrimo su 782 UŽL pacientais duomenimis, hepatotoksiškumo rizika buvo didesne vartojant MTX (8%), nei tiopurinus (2%) (145).

Paskutinės stadijos kepenų liga, atsiradusi dėl gydymo MTX pasitaiko labai retai. Didelės retrospektyvinės studijos duomenimis, iš visų pacientų, kuriems prireikė kepenų transplantacijos per paskutinius 24 metus Jungtinėje Valstijose, tik 117 (0,07%) sirgo su MTX susijusia kepenų liga (148).

Yra aptikta keletas genetinių polimorfizmų, kurie gali turėti įtakos didesnei hepatotoksiškumo rizikai. MTX inhibuoja įvairius fermentus, kurie dalyvauja folatų metabolizme, tarp jų ir dihidrofolato reduktazė (DHFR) (110). Rs1650697 (C35T) polimorfizmas, kuris susijęs su DHFR geno promoteriumi, turi protekcinį poveikį prieš MTX hepatotoksiškumą. Šis polimorfizmas yra dažnesnis tarp RA pacientų nei UŽL (149).

Metileno tetrahidrofolato reduktazės A1298C polimorfizmas yra dažnesnis tarp UŽL pacientų ir asocijuojasi su didesniu hepatotoksiškumu (143). C677T polimorfizmas taip pat didina hepatotoksiškumo riziką.

MTX turėtų būti nutrauktas esant nuolat padidėjusiam ALT>3 virš normos ribos, tačiau svarbu prieš tai atmesti kitas būkles, kurių metų gali pakisti kepenų rodikliai, kaip NASH arba alkoholio vartojimas (146).

Papildomi rizikos faktoriai, susiję su MTX hepatotoksiškumu, yra alkoholio vartojimas, nutukimas, cukrinis diabetas, lėtinis virusinis hepatitas ir praeityje buvę padidėję kepenų biocheminiai rodikliai. Priešingai, folio rūgšties vartojimas turi protekcinį poveikį, nes asocijuojamas su sumažėjusiais serumo transaminazių kiekiais, todėl rekomenduojama kartu su MTX vartoti folio r (143). Rekomenduojama dozė yra 5mg kartą per savaitę arba 1mg kasdien (150).

Kepenų biocheminių rodiklių tyrimai UŽL pacientams, gydomiems MTX, turėtų būti atliekami kas 2 savaites pirmus 2 mėnesius, vėliau kas 3 mėnesius (151). Kelių tyrimų duomenimis, elastografija ir Fibroscan yra naudingi tyrimo metodai, įvertinant fibrozę UŽL pacientams, gydomiems MTX, kadangi ilgalaikis gydymas MTX pastebėta turi įtakos cirozės vystymėsi (152). Ši rizika didėja esant

didesniai kumuliacinei MTX dozei. Elastografija turi būti atliekama MTX vartotojams su didele NAFLD rizika, metaboliniu sindromu, per didelį alkoholio suvartojamu kiekiu, net jei kepenų fermentų kiekiai yra normalūs (146). Taip pat šis tyrimas padėtų atrinkti pacientus, kuriems reikia atlikti kepenų biopsiją. Retrospektyvinės studijos duomenimis, iš 46 UŽL pacientų gydytų MTX, elastografijos metodu buvo aptikti 6 reikšmingos fibrozės atvejai pas pacientus su normaliais kepenų biocheminiais rodikliais (153). Kepenų biopsija nėra rekomenduojama atlikti rutiniškai MTX gydymo metu nepriklausomai nuo kumuliacinės dozės. Visgi, ji turėtų būti atlikta, jei išlieka padidėjusios transaminazės, ypač jei nesumažėja sumažinus vaisto dozę, ir pas pacientus su didele kumuliacine doze kartu su kitais rizikos faktoriais (146).

6.4 Ciklosporinas A

Jau kuris laikas žinoma, kad ciklosporinas A (csA) gali sukelti DILI. Dėl csA sukulto hepatotoksiškumo serume stebimas padidėjęs transaminazių, cholestazės rodiklių, bilirubino ir tulžies rūgščių kiekis. Histologiniuose vaizduose stebima tulžies latakų obstrukcija ir dilatacija, kupferio ląstelių aktyvacija, leukocitų infiltracija į intersticiumą bei fokalinė hepatocitų nekrozė (154). CsA hepatotoksiškumas pasireiškia dėl oksidacinio streso, nes padidėja reaktyviųjų deguonies formų (ROS) gamyba, todėl inhibuojamas krebso ciklas, oksidacinis fosforilinimas ir sumažėja ATP gamyba (110).

6.5 Tumoro nekrozės faktoriaus inhibitoriai

TNF inhibitoriams priklauso infliksimabas, adalimumabas, golimumabas ir certolizumabas. Šios grupės vaistai yra veiksmingi indukuojant ir palaikant vidutinio-sunkaus laipsnio KL ir OK remisiją. Dažniausia anti-TNF hepatotoksiškumo forma yra ūmus hepatoceliulinis pažeidimas, kuris pasireiškia apie 75% atvejų ir atsiranda apie 13 savaitę (tarp 2-5 infuzijos ciklą) po gydymo pradžios (110). Histologiniam vaizde būdingas dalinės nekrozės tarp portinių latakų su plazminių ląstelių infiltratu, o sunkiais atvejais masyvos tiltinės nekrozės (132). Rečiau pasitaiko lengvos formos cholestazė. Sužeidimas linkęs būti lengvo-vidutinio sunkumo 93% atvejų (155). Tiesioginis hepatotoksinis poveikis paprastai yra laikinas ir besimptomis, o sunki hipertransaminazemija pasitaiko retai, dažniausiai vartojant kartu kitą hepatotoksinį vaistą arba jau sergant kepenų liga prieš infliksimabo vartojimą (110).

Kadangi kepenų pažeidimas gali pasireikšti tik po vienos infuzijos, anti-TNF vaistų hepatotoksiškumas laikomas idiosinkraziniu (156). Prospektyvinės studijos duomenimis,

monitoravus 163 UŽL pacientus 1 metus, cholestazinio hepatito ir padidėjusių aminotransferazių dažnis siekė atitinkamai 2.5% ir 16% (155).

Infliksimabo sukeltas hepatotoksiškumas gali būti ir autoimuninio tipo. Autoimuniniam pažeidimui būdinga ANA, ASMA, anti-DsDNA autoantikūnų radimas, o histologiniam vaizde stebimas sandūros hepatito vaizdas (157). Viena studija tyrė 34 UŽL pacientus, gydytus infliksimabu ir susirgusius DILI, ir paaiškėjo, kad 22 (69%) iš jų atitiko autoimuninį fenotipą su teigiamu ANA ir padidėjusiais serumo IgG rodikliais (158). Iš 22 pacientų, 17 buvo atlikta kepenų biopsija ir 15 subjektų turėjo aiškus autoimuninio pažeidimo požymius. Pacientų prognozė buvo gera po vaisto nutraukimo, o kai kuriems iš jų liga regresavo paskyrus kortikosteroidus.

Manoma, kad infliksimabas sukelia kepenų pažeidimą pakeisdamas efektorinių ir reguliacinių T limfocitų balansą per TNF-alfa inhibiciją (132). Kitas galimą patofiziologinį DILI mechanizmą apima antikūnų formavimasis prieš infliksimabą (145). Atvejo kontrolės tyrimas, kuriame buvo tiriami 11 IFX-DILI pacientai, parodė, kad kartu vartojant MTX DILI nepasireiškė (159). Tikėtina, kad dėl MTX susidaro mažiau antikūnų ir sumažėja DILI rizika. AZA taip pat parodė esantis efektyvus sumažinant antikūnų prieš infliksimabą formavimąsi.

Rizikos veiksniams priklauso ilgos trukmės UŽL, infliksimabo monoterapija, padidėjęs KMI ir kepenų steatozė (160).

Nors ir yra pranešimų apie pacientus, kuriems padidėjo aminotransferazės, atsirado cholestazinis ar autoimuninis hepatitas, vartojant adalimumabą kepenų pažeidimas pasireiškia rečiau nei vartojant infliksimabą. Vienos studijos duomenimis, transaminazių padidėjimas nesiekė 2 kartų virš normos gydant 135 UŽL pacientus su adalimumabu (155).

Informacijos apie golimumabo ir certolizumabo sukeltą hepatotoksiškumą yra labai mažai ir remiasi tik pavienių atvejų pranešimais (161).

Anti-TNF terapija yra asocijuojama su hepatito B viruso reaktyvacija, ypač jei yra teigiamas paviršiaus antigenas. Todėl visi pacientai prieš anti-TNF terapijos pradžią turi būti tikrinami dėl hepatito B paviršiaus antigeno (HBsAg), antikūnų prieš paviršiaus antigeną (anti-HBs) ir antikūnų prieš branduolio antigeną (anti-HBc) (146). Jei pacientai turi neigiamą HBsAg ir teigiamą anti-HBc, pagal Amerikos Gastroenterologų Asociacijos gaires, šie pacientai turėtų gauti antivirusinį profilaktinį gydymą, tai yra entekavirą arba tenofovirą, stebėjimo metu (162).

Jei transaminazių kiekiai padidėja virš 3 kartų ir kitos etiologijos kepenų pažeidimas yra atmestas, anti-TNF terapija reikia nutraukti. Kepenų biocheminiai rodikliai turi būti tikrinami pradedant anti-TNF terapiją ir vėliau rutiniškai kas 4 mėnesius (162).

6.6 Anti-integrino antikūnai

Natalizumabas ir vedolizumabas skiriami indukuoti ir palaikyti UŽL remisiją. Abu vaistai patvirtinti KL gydymui, o vedolizumabas skiriamas ir OK gydyme. Yra aprašyti vedolizumabo sukelti DILI atvejai, bet jie tokie pat reti, kaip ir vartojant placebo, ir išnyksta nutraukus vaisto vartojimą (163). Paskutinė GEMINI LTS studijos analizė, kurioje buvo įtraukti 894 pacientai su OK ir 1349 su KL, patvirtino vedolizumabo ilgalaikio vartojimo saugumą (164). Tik 3.2% OK ir 4.7% KL pacientų turėjo kepenų pažeidimą ir nei vienam iš pacientų nereikėjo nutraukti vaisto vartojimo. Klinika pasireiškia besimptomiu transaminazių padidėjimu, hepatoceliuliniu pažeidimu arba cholestaziniu hepatitu (165). HBV reaktyvacija taip pat galima vartojant vedolizumabą, todėl reikalingas ištyrimas dėl hepatito B paviršiaus antigeno (HBsAg), antikūnų prieš paviršiaus antigeną (anti-HBs) ir antikūnų prieš branduolio antigeną (anti-HBc) (146). Esant teigiamam paviršiaus antigenui, antivirusinė terapija turėtų būti pradėta. Kaip ir anti-TNF terapijos metu, kepenų biocheminiai rodikliai turi būti tikrinami pradedant vedolizumabą ir vėliau rutiniškai kas 4 mėnesius (162).

7. NE ALKOHOLINĖ SURIEBĖJUSIŲ KEPENŲ LIGA

Ne alkoholinė suriebėjusių kepenų liga (NAFLD) yra viena dažniausių kepenų ligų, kurios paplitimas siekia net 25% pasaulio mastu (166). Tai riebalų atsidėjimas kepenų ląstelėse, kurios priežastis nėra perteklinis alkoholio vartojimas. Jai būdinga besikeičiančios ligos formos, nuo paprastos kepenų steatozės, kai riebalų kaupimasis yra pagrindinis požymis, iki nealkoholinio steatohepatito (NASH), sunkesnės stadijos, susijusios su uždegimu ir kepenų ląstelių pažeidimu (167). Kepenų ląstelių pažeidimas, fibrozė ir uždegiminiai pokyčiai yra pagrindiniai perėjimo iš steatozės iki NASH požymiai. Iki 30% NAFLD pacientų liga progresuoja ir pereina į NASH stadiją (168). NASH gali progresuoti iki cirozės, kepenų nepakankamumo ar hepatoceliulinės karcinomos. NAFLD paplitimas tarp UŽL pacientų yra didelis ir siekia net iki 40% (169). Pagrindinis NAFLD rizikos faktorius yra metabolinis sindromas, tačiau UŽL pacientams NAFLD gali išsivystyti be arba esant mažiau metabolinių rizikos faktorių. Be to, dėl NAFLD UŽL pacientai turi 2 kartus daugiau širdies ir kraujagyslių įvykių bei 5 kartus didesnę lėtinės inkstų ligos riziką, todėl padidėja bendras mirtingumas (170). Su UŽL susiję faktoriai kaip ligos aktyvumas bei trukmė, chirurginė intervencija, parenterinė mityba, žarnyno disbiozė bei vartojami medikamentai gali turėti įtakos NAFLD atsiradimui.

7.1 Epidemiologija

NAFLD paplitimas pasaulio mastu yra skirtingas ir yra veikiamas skirtingų faktorių, kaip amžius, lytis, etninė grupė ir metabolinių rizikos faktorių buvimas (171). Atliktos meta analizės duomenimis, bendras NAFLD paplitimas pasaulyje siekia 30%, didžiausias paplitimas stebimas Pietų Amerikoje (44.37%), Šiaurės Amerikoje (31%), Europoje (25%) (172). Paplitimas didėja su amžiumi, nutukimu, 2 tipo cukriniu diabetu ir metaboliniu sindromu. Daugiamatės analizės duomenimis, sergantys KL ir OK turėjo dvigubai didesnę riziką NAFLD išsivystumui nei pacientai be UŽL. NAFLD buvo rasta pas 48% KL pacientų ir 44% OK pacientų tiriant 694 UŽL pacientus (173). Tačiau vertinant NAFLD paplitimą UŽL tarpe, kai buvo naudojami didelio tikslumo tyrimo metodai kaip elastografija ir MRI, NAFLD paplitimas buvo didesnis nei bendros populiacijos.

7.2 Patogenezė

Kepenų steatozė yra laikoma išbalansuota lipidų atsidėjimo ir pašalinimo iš hepatocitų būklė, todėl didėja riebalų rūgščių įsisavinimas ir sutrinka riebalų rūgščių oksidacija bei sekrecija (174). Be to, sutrikę lipidų metabolizmo transkripcijos faktoriai bei signalizavimo keliai taip pat prisideda prie kepenų steatozės. Pavyzdžiui sterolius reguliuojantys ir surišantys baltymai (SREBPs) yra svarbūs transkripcijos faktoriai, kurie reguliuoja lipidų sintezės ir įsisavinimo genus. SREBPs aktyvacija skatina lipogenezę ir prisideda prie lipidų kaupimosi kepenyse. Be to, peroksisomų proliferatorių aktyvuoti receptoriai (PPARs) ir kepenų X receptoriai (LXRs) yra branduolių receptoriai, kurie reguliuoja lipidų metabolizmą ir uždegiminius procesus kepenyse. Šių nuklearinių receptorių disreguliacija gali sutrikdyti lipidų homeostazę ir paspartinti kepenų steatozę (175).

Yra žinoma, kad metabolinis sindromas ir jo rizikos faktoriai yra viena pagrindinių NAFLD priežasčių, tačiau kai kurių studijų metu pas NAFLD-UŽL pacientus buvo pastebėta, kad tarp jų buvo mažesnis hipertenzijos, dislipidemijos, diabeto, nutukimo skaičius nei tik NAFLD sirgusius pacientus (176). Kitos studijos įvertino metabolinius rizikos faktorius kaip nutukimas, diabetas, arterinė hipertenzija, dislipidemija kaip pagrindinę NAFLD priežastį pas UŽL pacientus (177). Iš šių rizikos faktorių, ypač arterinė hipertenzija ir diabetas turėjo stiprią asociaciją su NAFLD. Be to, šioje studijoje buvo nustatyta, kad CRP ir šlapimo rūgšties koncentracija buvo reikšmingai didesnė tarp UŽL pacientų. Padidėjęs CRP ir IL-6 kiekiai koreliuoja su didesniu kepenų steatozės dažniu. Nutukimo paplitimas siekia 20-40% UŽL sergančių pacientų, o tai galima paaiškinti hiperkalorine dieta bei sumažėjusiu fiziniu aktyvumu (169). Insulino rezistentiškumas skatina tam tikrų chemokinių išsiskyrimą kaip RANTES/CCL5, MIG/CXCL9, IL-8/CXCL8, IP-10/CXCL10. Tai lemia prouždegiminę būseną dėl padidėjusios T limfocitų, monocitų, neutrofilų migracijos, kurie

prisijungia prie transmembrinių receptorių kaip CCR1, CCR3, CCR5 ir skatina kepenų steatozės ir fibrozės formavimąsi (174).

Visgi vertinant UŽL susijusius faktorius, manoma, kad uždegimas skatina pokyčius ne tik žarnyne, bet ir kepenyse ir NAFLD gali būti laikoma lėtinio sisteminio uždegimo pasekmė (170). Uždegimo metu padidėja citokinų kiekis, tokių kaip TNF alfa, kuris prisijungdamas prie TNF receptoriaus 1, sutrikdo insulino signalizavimą ir indukuoja uždegimą. TNF taip pat prisideda prie NAFLD perėjimo į NASH ir fibrozės aktyvuodami uždegiminius procesus ir kepenų stellate ląsteles. Adipokinais, tokie kaip adiponektinas ir leptinas taip pat dalyvauja NAFLD patogenezėje. Adiponektinas yra antiuždegiminis, jautrumą insulinui didinantis ir antisteatozinis mediatorius, kuris antagonizuoja TNF ir IL-6. Adiponektinas neigiamai koreliuoja su UŽL sunkumu. Leptinas yra padidėjęs UŽL pacientų serume ir mezenteriniame riebaliniame audinyje ir manoma dalyvauja NAFLD vystymesi.

Chirurginis UŽL gydymas

Retrospektyvynės analizės duomenimis, ištyrus 321 UŽL pacientus paaiškėjo, kad atlikta žarnyno rezekcija yra vienas iš NAFLD nepriklausomų rizikos veiksnių (166). Šiuos rezultatus pagrindžia ir didelė 7640 UŽL pacientų metaanalizė, kuri identifikavo ligos trukmę ir žarnyno rezekciją kaip UŽL rizikos faktorius išsivystyti NAFLD (178). Autoriai tarp galimų priežasčių įvardijo sutrumpėjusį žarnyną bei hiperkalorinė dieta esant UŽL remisijai. Be to, tie pacientai, kuriems atliekama žarnyno rezekcija, turi didesnę uždegimo laipsnį, o tai yra vienas iš NAFLD rizikos veiksnių. Plonojo žarnyno bakterijų išvešėjimo sindromas laikomas kaip viena iš NAFLD sukėlusių priežasčių po atliktų plonžarnės rezekcijų (179). Po plonžarnės rezekcijos taip pat padidėja plazmos laisvų riebalų rūgščių koncentracija, sumažėja karnitino ir esencialinių riebalų rūgščių koncentracijos, o tai susiję su kepenų steatozės formavimusi. Kitas svarbus metaanalizės atradimas buvo, kad didžioji dalis UŽL pacientų su NAFLD turėjo KL nei OK (67% vs. 32%). KL pacientams yra dažniau atlieka terminalinės klubinės žarnos rezekcija, kurioje yra didžioji dalis FXR. Tai lemia sumažėjusią FXR geno ekspresiją ir FGF-19 kiekius. FGF-19 dalyvauja lipidų metabolizme ir slopina lipogenezę kepenyse (180). Šiuo metu vyksta klinikiniai tyrimai tiriant FXR agonisto, obeticholinės rūgšties, veiksmingumą NAFLD gydyme.

Parenterinė mityba (PM)

UŽL gali sukelti sunkią malabsorbciją arba trumpos žarnos sindromą po chirurginio gydymo. Tokiu atveju reikalingas trumpalaikis arba ilgalaikis PM gydymas. Visgi PM turi daug šalutinių reiškinių

kaip žarnyno ir kepenų pažeidimas dėl žarnyno atrofijos bei progresuojanti cholestazė (181). NAFLD vystymasis PM fone vyksta dėl kelių mechanizmų: tiesioginio PM poveikio ir netiesioginio poveikio dėl žarnyno atrofijos (166). PM esanti didelė dekstrozės koncentracija su mažu lipidų kiekiu lemia padidėjusią lipidų sintezę ir steatozės atsiradimą. PM lipidų emulsijos nesilaiko tos pačios micelių cirkuliacijos, kaip enterinės mitybos metu, todėl kepenys tampa pirmuoju virškinimo pasažu ir tai lemia padidėjusią lipidų depoziciją kepenyse.

Žarnyno mikrobiota

NAFLD patogenezė yra susijusi su padidėjusiu žarnyno pralaidumu ir disbioze, o skirtingi mikrobiotos tipai gali apibūdinti skirtingus NAFLD etapus. Disbalansas tarp Bacteroidetes ir Firmicutes, esant didesniam Firmicutes kiekiui, skatina kenksmingų kolonijų išvešėjimą ir didesnę LPS sintezę, kuri prisideda prie uždegimo vystymosi (182). Neseniai atliktoje studijoje buvo atrasta sumažėjusi mikrobiotos įvairovė bei padidėję specifiniai mikrobiotos štamai, kurie yra asocijuojami su kepenų steatoze, fibroze ir vėžiu (183). Be to, analizuodami mikrobiotos funkciją, jie aptiko didesnius LPS ir triptofano, glutathiono ir lipidų metabolizmą pas NAFLD pacientus. LPS yra prouždegiminė medžiaga ir yra padidėjusi pas UŽL pacientus. Tai susiję su insulino rezistentiškumu ir diabetu ir toliau pagrindžia, kad uždegiminis triggeris kaip LPS gali sukelti metabolinius sutrikimus ir NAFLD. LPS gali sukelti uždegimą, kai susiformuoja vienas iš jo metabolitų, trimetilamino N-oksidas, kuris gali prisidėti prie NAFLD vystymosi (184). Be to, LPS aktyvuoja toll-like receptorių ir indukuoja branduolio faktoriaus kappos B inhibitoriaus sintezę, o pastarasis aktyvuoja B limfocitų kappos trumpos grandinės branduolio faktorių taip skatinant lipidų oksidaciją kepenyse ir NAFLD formavimąsi. Vadinasi, bakterijų produktai ir uždegiminiai mediatoriai keliaudami iš žarnyno į kepenis gali sukelti NAFLD. Be to, žarnyno disbiozė dažnai lemia sumažėjusią tulžies rūgšties hidrolazės produkciją, todėl sumažėja TR sintezė ir padidėja cholesterolio ir trigliceridų kaupimasis.

7.3 Diagnozė

NAFLD diagnozuoti reikia atmesti antrinės kepenų ligos priežastis bei alkoholio vartojimą >30g vyrams ir >20g moterims (185).

Padidėję AST ir ALT kiekiai bei atsitiktinai aptiktas vaizdiniu tyrimu padidėjęs kepenų suriebėjimas dažnai lemia NASH/NAFLD diagnozę (186). Ultragarsinis tyrimas yra pasirinkimo metodas diagnozuojant NAFLD, o modifikuota versija, žinoma kaip FibroScan elastografija patariama stebėti ligos eigą. Visgi auksinis standartas diagnozuoti kepenų steatozę išlieka kepenų biopsija, tačiau dėl savo invaziškumo ją rekomenduojama atlikti pacientams, kuriems įtariamas steatohepatitas arba

diferencinės diagnostikos tikslais (166). Retrospektyvinės skerspjūvio studijos duomenimis, atliekant kepenų biopsiją dėl NAFLD, buvo rastas 26% paplitimas, kuris koreliuoja su bendra populiacija (187). Kitas mažiau invazyvus tyrimo metodas, tačiau išlaikantis aukštą diagnostinį tikslumą, yra ultragarsinis tyrimas. Retrospektyvinės studijos duomenimis, ištyrus 694 UŽL pacientus, kepenų steatozės paplitimas tyrus ultragarsiniu tyrimu siekė 46.5% (188). Pastaruoju metu diagnozuoti steatozei naudojami ir naujesni tyrimo metodai kaip MRI ir elastografija. Tiriant MRI, kepenų steatozė buvo rasta 54.6% iš 130 pacientų, o elastografijos metodu 32.8% iš 384 pacientų (189). Elastografija šiuo metu tampa vienu iš pagrindinių tyrimų diagnozuoti NAFLD bei kepenų fibrozę, nes šis tyrimas yra neinvazyvus, pigus, bei tikslus diagnozuojant įvairaus laipsnio fibrozę bei cirozę pacientams su NAFLD.

7.4 Gydyimas

Pagrindinį NAFLD gydymą sudaro rizikos faktorių koregavimas, tai yra svorio metimas, dietos korekcija. Dieta turėtų būti sudaryta iš kompleksinių angliavandenių kartu su vaisiais ir daržovėmis ir sumažinto riebalų ir baltymų kiekio taip sumažinant insulino rezistenciją. Nepavykus svorio koreguoti dieta, gydyti NAFLD reikėtų vaistais nuo nutukimo arba bariatrinę chirurgiją (190).

Farmakologinis gydymas

Pagrindinis farmakologinio gydymo tikslas yra sumažinti insulino rezistentiškumą, pagerinti glikemiją ir lipidų metabolizmą mažinant nutukimą. Į gliukagoną panašaus peptido 1 receptorių agonistas (GLP-1 RAs), natrio ir gliukozės nešiklio-2 inhibitoriai (SGLT2i), DPP-4i turi teigiamą efektą biocheminiams ir histopatologiniams NAFLD ir NASH parametrams (191). Liraglutidas, vienas iš GLP-1 analogų bei sitagliptinas, vienas iš DPP-4, įrodė turintys teigiamą poveikį mažinant kepenų steatozę.

Chirurginis gydymas

Bariatrinę chirurgiją gali sumažinti steatozę, hepatito statusą bei fibrozės laipsnį (192). Be to, kepenų biocheminiai rodikliai kaip ALT bei AST taip pat gali pagerėti.

Probiotikų terapija

Viename iš tyrimų pritaikius probiotikus, tokius kaip *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum* bei *Bifidobacterium lactis* 12 savaičių suaugusiems su NAFLD, buvo pastebėti sumažėję ALT ir AST kiekiai bei bendras cholesterolio ir trigliceridų kiekis (193). Viena metaanalizė taip pat pagrindė, kad probiotikai bei sinbiotikai turi teigiamą poveikį mažinant kepenų biocheminių rodiklių kiekius ir gerinant lipidų profilį NAFLD pacientams (184). Taigi, renkantis probiotikus keli autoriai rekomenduoja *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis* ir *B. longum*, nes šios padermės turi teigiamą efektą gydant NAFLD. Pasirinkimo prebiotikai yra inulinas ir fruktooligosacharidai (19, 28).

Vitaminas E

Vitaminas E turi antioksidacinį, antiapoptozinį bei prieš uždegiminį poveikį. Viena iš metaanalizių pastebėjo, kad paskyrus vitaminą E sumažėja AST ir ALT kiekiai pas NAFLD pacientus (194). Vitaminas E dėl antioksidacinio poveikio reikšmingai sumažina oksidacinį stresą, o tai yra vienas iš svarbių veiksnių, galintis lemti NASH uždegimo progresavimą. Be to, antioksidantų lygis gali sumažėti esant kepenų ligai dėl padidėjusio laisvųjų radikalų kiekio iš padauginto riebalų rūgščių kiekio hepatocituose ir sutrikusios mitochondrijos funkcijos.

Fizinis aktyvumas

Fizinis aktyvumas padidina riebalų rūgščių oksidaciją ir sumažina jų sintezę kepenyse, taip išvengiant hepatocitų pažeidimo. Aerobinio pobūdžio pratimai gali padėti normalizuoti ALT kiekius sergant NASH. Viename iš tyrimų, vertinusių histologinius pokyčius metant svorį, iš 261 NAFLD pacientų, kurie prarado bent 10% savo kūno svorio, 100% buvo stebimas NASH sumažėjimas, 90% NAFLD sumažėjimas, 45% fibrozės sumažėjimas (195).

8. IŠVADOS

1. Iki 80% pacientų sergančių PSC, serga kartu ir UŽL, vyraujant OK labiau nei KL. Esminiai patogeneziniai mechanizmai apima genetinę imlumą, imuninės sistemos inicijuotą pažeidimą, žarnyno limfocitų „homing“ teoriją, tulžies rūgščių pusiausvyros sutrikimą, žarnyno mikrobiotos disbiozę. Klinikai būdinga progresuojantis nuovargis ir niežulys, o progresuojant ligai pasireiškia kepenų cirozės sukelti simptomai. Pagrindiniai diagnostikos metodai apima laboratorinius tyrimus, tokius kaip kepenų cholestaziniai fermentai (ŠF ir GGT) bei

vaizdiniai tyrimai (MRC laikomas aukso standartu). Jei įtariama smulkiųjų latakų PSC, papildomai reikia atlikti kepenų biopsiją. Šiuo metu vienintelis veiksmingas PSC gydymas išlieka kepenų transplantacija.

2. Pacientei diagnozuota PSC remiantis klinikiniais simptomais (niežulys, bendras nuovargis), padidėjusiais cholestaziniais kepenų fermentų kiekiais (ŠF ir GGT), atlikta MRC ir kepenų biopsija. Pagal EKLA kepenų biopsija nėra būtina patvirtinti PSC diagnozę. Pacientei skirtas gydymas UDCA atitiko standartines gydymo rekomendacijas, tačiau refrakterinio niežulio gydymas (cholestiraminas, fenobarbitalis, plazmaferezės ir kt.) neapėmė pirmo ir antro pasirinkimo medikamentų (bezofibratas ir rifampicinas) pagal EKLA gaires.
3. Pacientės klinikinė eiga atitiko klasikinę PSC eigą ir pasireiškė visiems etapams (pradinė, tarpinė, pažengusi ir galutinė) tipiniai simptomai (progresuojantis niežulys ir nuovargis, didėjantis poreikis endoskopinėms intervencijoms, kepenų cirozė ir jos komplikacijos bei kepenų transplantacijos poreikis).
4. Pagrindiniai PSC diferenciacijos kriterijai, kurie buvo taikomi pateiktu klinikiu atveju, apėmė tipinius simptomus (bendras nuovargis, niežulys, kurie turi progresuojančią eigą), klasikinį MRC „karolių vėrinio“ vaizdą, kepenų biopsijoje matomą fibrozuojantį cholangitą su „svogūno vaizdu“, padidėjusius cholestazinius kepenų fermentus bei stiprią asociaciją su UŽL, ypač OK, kurią turėjo pacientė. Šie kriterijai leido diferencijuoti PSC nuo PBC, autoimuninio hepatito, cholangiokarcinomos.

9. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Barberio B, Massimi D, Cazzagon N, Zingone F, Ford AC, Savarino EV. Prevalence of Primary Sclerosing Cholangitis in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2021 Dec 1;161(6):1865–77.
2. Neurath, M. F. (2014). Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Immunology*, 14(5), 329–342.
3. Jose, F. A., Heyman, M. B., et al. (2020). Extraintestinal Manifestations in Pediatric IBD. *Gastroenterology Clinics of North America*, 49(4), 819–832.
4. Vavricka, S. R., et al. (2011). Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *American Journal of Gastroenterology*, 106(1), 110–119.
5. Gaspar R, Branco CC, Macedo G. Liver manifestations and complications in inflammatory bowel disease: A review. *World J Hepatol*. 2021 Dec 27;13(12):1956-1967. doi: 10.4254/wjh.v13.i12.1956. PMID: 35070000; PMCID: PMC8727205.

6. Shu Y, Yang B, Liu X, Xu M, Deng C and Wu H (2024) Causal effects from inflammatory bowel disease on liver function and disease: a two-sample Mendelian randomization study. *Front. Med.* 10:1320842. doi: 10.3389/fmed.2023.1320842
7. EMJ Hepatol. 2020;8[1]:26-32. DOI/10.33590/emjhepatol/20-00040.
8. Valentino PL, Feldman BM, Walters TD, Griffiths AM, Ling SC, Pullenayegum EM, et al. Abnormal Liver Biochemistry Is Common in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Prevalence and Associations. *Inflamm Bowel Dis.* 2015 Dec;21(12):2848–56.
9. Núñez F. P, Quera P. R, Gomollón F. Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: Intestine–liver interrelation. *Gastroenterol Hepatol Engl Ed.* 2019 May 1;42(5):316–25.
10. Miard, C.; Desfourneaux, V.; Dewitte, M.; Houssel-Debry, P.; Bendavid, C.; Harnoy, Y.; Siproudhis, L.; Bouguen, G. P217 Usefulness of systematic liver biopsy during a surgery for inflammatory bowel disease for the diagnosis of primary sclerosing cholangitis. *J. Crohn's Colitis* 2018, 12, S209–S210, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx180.344>.
11. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, et al.; European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10:239–54.
12. Schrumpf E, Fausa O, Førre O, Dobloug JH, Ritland S, Thorsby E. HLA antigens and immunoregulatory T cells in ulcerative colitis associated with hepatobiliary disease. *Scand J Gastroenterol.* 1982 Mar;17(2):187–91.
13. Ji SG, Juran BD, 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 Feb;49(2):269–73.
14. Srivastava B, Mells GF, Cordell HJ, Muriithi A, Brown M, Ellinghaus E, et al. Fine mapping and replication of genetic risk loci in primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol.* 2012 Jul;47(7):820–6.
15. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis – a comprehensive review. *J Hepatol.* 2017 Dec;67(6):1298–323.
16. Harada K, Nakanuma Y. Innate immunity in the pathogenesis of cholangiopathy: a recent update. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2012 Dec;11(6):478–83.
17. Mueller T, Beutler C, Picó AH, Shibolet O, Pratt DS, Pascher A, et al. Enhanced innate immune responsiveness and intolerance to intestinal endotoxins in human biliary epithelial cells contributes to chronic cholangitis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2011 Nov;31(10):1574–88.
18. Sheth S, Shea JC, Bishop MD, Chopra S, Regan MM, Malmberg E, et al. Increased prevalence of CFTR mutations and variants and decreased chloride secretion in primary sclerosing cholangitis. *Hum Genet.* 2003 Aug;113(3):286–92.

19. Katt J, Schwinge D, Schoknecht T, Quaas A, Sobottka I, Burandt E, et al. Increased T helper type 17 response to pathogen stimulation in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatol Baltim Md*. 2013 Sep;58(3):1084–93.
20. Liu JZ, Hov JR, Folseraas T, Ellinghaus E, Rushbrook SM, Doncheva NT, et al. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies nine new risk loci for primary sclerosing cholangitis. *Nat Genet*. 2013 Jun;45(6):670–5.
21. Kekilli M, Tunc B, Beyazit Y, Kurt M, Onal IK, Ulker A, Haznedaroglu IC. Circulating CD4+CD25+ regulatory T cells in the pathobiology of ulcerative colitis and concurrent primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci*. 2013 May;58(5):1250-5. doi: 10.1007/s10620-012-2511-y. Epub 2013 Jan 10. PMID: 23306841; PMCID: PMC3661043.
22. Da Cunha T, Vaziri H, Wu GY. Primary Sclerosing Cholangitis and Inflammatory Bowel Disease: A Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2022 Jun 28;10(3):531–42.
23. Mertz A, Nguyen NA, Katsanos KH, Kwok RM. Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease comorbidity: an update of the evidence. *Ann Gastroenterol*. 2019;32(2):124–33.
24. Lo SK, Fleming KA, Chapman RW. Prevalence of anti-neutrophil antibody in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis using an alkaline phosphatase technique. *Gut*. 1992 Oct;33(10):1370–5.
25. Mahler M, Bogdanos DP, Pavlidis P, Fritzler MJ, Csernok E, Damoiseaux J, et al. PR3-ANCA: a promising biomarker for ulcerative colitis with extensive disease. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2013 Sep 23;424:267–73.
26. Hov JR, Boberg KM, Karlsen TH. Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol*. 2008 Jun 28;14(24):3781-91. doi: 10.3748/wjg.14.3781. PMID: 18609700; PMCID: PMC2721433.
27. Xu B, Broome U, Ericzon BG, Sumitran-Holgersson S. High frequency of autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis that bind biliary epithelial cells and induce expression of CD44 and production of interleukin 6. *Gut*. 2002 Jul;51(1):120–7.
28. Ong J, Bath MF, Swift C, Al-Naeeb Y. Does colectomy affect the progression of primary sclerosing cholangitis? A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2018;11(4):277–83.
29. Grant AJ, Lalor PF, Salmi M, Jalkanen S, Adams DH. Homing of mucosal lymphocytes to the liver in the pathogenesis of hepatic complications of inflammatory bowel disease. *Lancet Lond Engl*. 2002 Jan 12;359(9301):150–7.

30. Ponsioen CY, Kuiper H, Ten Kate FJ, van Milligen de Wit M, van Deventer SJ, Tytgat GN. Immunohistochemical analysis of inflammation in primary sclerosing cholangitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999 Jul;11(7):769–74.
31. Hohenester S, Wenniger LM de B, Paulusma CC, van Vliet SJ, Jefferson DM, Elferink RPO, et al. A biliary HCO₃⁻ umbrella constitutes a protective mechanism against bile acid-induced injury in human cholangiocytes. *Hepatol Baltim Md*. 2012 Jan;55(1):173–83.
32. Trauner M, Gulamhusein A, Hameed B, Caldwell S, Shiffman ML, Landis C, et al. The Nonsteroidal Farnesoid X Receptor Agonist Cilofexor (GS-9674) Improves Markers of Cholestasis and Liver Injury in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatol Baltim Md*. 2019 Sep;70(3):788–801.
33. Milkiewicz M, Klak M, Kempinska-Podhorodecka A, Wiechowska-Kozłowska A, Urasinska E, Blatkiewicz M, et al. Impaired Hepatic Adaptation to Chronic Cholestasis induced by Primary Sclerosing Cholangitis. *Sci Rep*. 2016 Dec 23;6:39573.
34. Vavassori P, Mencarelli A, Renga B, Distrutti E, Fiorucci S. The bile acid receptor FXR is a modulator of intestinal innate immunity. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2009 Nov 15;183(10):6251–61.
35. Duboc H, Rajca S, Rainteau D, Benarous D, Maubert MA, Quervain E, et al. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2013 Apr;62(4):531–9.
36. Torres J, Palmela C, Brito H, Bao X, Ruiqi H, Moura-Santos P, et al. The gut microbiota, bile acids and their correlation in primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease. *United Eur Gastroenterol J*. 2018 Feb;6(1):112–22.
37. Kummen M, Thingholm LB, Rühlemann MC, Holm K, Hansen SH, Moitinho-Silva L, et al. Altered Gut Microbial Metabolism of Essential Nutrients in Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology*. 2021 Apr;160(5):1784-1798.e0.
38. Sabino J, Vieira-Silva S, Machiels K, Joossens M, Falony G, Ballet V, et al. Primary sclerosing cholangitis is characterised by intestinal dysbiosis independent from IBD. *Gut*. 2016 Oct;65(10):1681–9.
39. Kummen M, Holm K, Anmarkrud JA, Nygård S, Vesterhus M, Høivik ML, et al. The gut microbial profile in patients with primary sclerosing cholangitis is distinct from patients with ulcerative colitis without biliary disease and healthy controls. *Gut*. 2017 Apr;66(4):611–9.
40. Quraishi MN, Sergeant M, Kay G, Iqbal T, Chan J, Constantinidou C, et al. The gut-adherent microbiota of PSC-IBD is distinct to that of IBD. *Gut*. 2017 Feb;66(2):386–8.

41. Nakamoto N, Sasaki N, Aoki R, Miyamoto K, Suda W, Teratani T, Suzuki T, Koda Y, Chu PS, Taniki N, Yamaguchi A, Kanamori M, Kamada N, Hattori M, Ashida H, Sakamoto M, Atarashi K, Narushima S, Yoshimura A, Honda K, Sato T, Kanai T. Gut pathobionts underlie intestinal barrier dysfunction and liver T helper 17 cell immune response in primary sclerosing cholangitis. *Nat Microbiol.* 2019 Mar;4(3):492-503. doi: 10.1038/s41564-018-0333-1. Epub 2019 Jan 14. PMID: 30643240.
42. Björnsson E, Olsson R, Bergquist A, Lindgren S, Braden B, Chapman RW, Boberg KM, Angulo P. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* 2008 Apr;134(4):975-80. doi: 10.1053/j.gastro.2008.01.042. Epub 2008 Jan 17. PMID: 18395078.
43. Ricciuto A, Kamath BM, Griffiths AM. The IBD and PSC Phenotypes of PSC-IBD. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018 Mar 28;20(4):16.
44. Rust C, Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2008 Jun 7;14(21):3368–73.
45. Floreani A, Rizzotto ER, Ferrara F, Carderi I, Caroli D, Blasone L, et al. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2005 Jul;100(7):1516–22.
46. Ballotin VR, Bigarella LG, Riva F, Onzi G, Balbinot RA, Balbinot SS, et al. Primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis overlap syndrome associated with inflammatory bowel disease: A case report and systematic review. *World J Clin Cases.* 2020 Sep 26;8(18):4075–93.
47. Manganis CD, Chapman RW, Culver EL. Review of primary sclerosing cholangitis with increased IgG4 levels. *World J Gastroenterol.* 2020 Jun 21;26(23):3126–44.
48. Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* 2012 Sep;19(5):536–42.
49. Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M, Alvaro D, Frøkjær JB, Buttgereit F, et al. European Guideline on IgG4-related digestive disease - UEG and SGF evidence-based recommendations. *United Eur Gastroenterol J.* 2020 Jul;8(6):637–66.
50. Tanaka A. Autoimmune Hepatitis: 2019 Update. *Gut Liver.* 2020 Jul 15;14(4):430–8.
51. Halling ML, Kjeldsen J, Knudsen T, Nielsen J, Hansen LK. Patients with inflammatory bowel disease have increased risk of autoimmune and inflammatory diseases. *World J Gastroenterol.* 2017 Sep 7;23(33):6137–46.
52. Perdigoto R, Carpenter HA, Czaja AJ. Frequency and significance of chronic ulcerative colitis in severe corticosteroid-treated autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 1992 Mar;14(2–3):325–31.

53. Shah NJ, Gupta NK, Borg BB (2017) A review of liver disorders in inflammatory bowel disease (IBD). *Clin Case Rep Rev* 3: doi: 10.15761/CCRR.1000352.
54. Sørensen JØ, Nielsen OH, Andersson M, Ainsworth MA, Ytting H, Bélard E, et al. Inflammatory bowel disease with primary sclerosing cholangitis: A Danish population-based cohort study 1977-2011. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2018 Mar;38(3):532–41.
55. Lunder AK, Hov JR, Borthne A, Gleditsch J, Johannesen G, Tveit K, et al. Prevalence of Sclerosing Cholangitis Detected by Magnetic Resonance Cholangiography in Patients With Long-term Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2016 Oct;151(4):660-669.e4.
56. Fevery J, Van Steenberghe W, Van Pelt J, Laleman W, Hoffman I, Geboes K, et al. Patients with large-duct primary sclerosing cholangitis and Crohn's disease have a better outcome than those with ulcerative colitis, or without IBD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Mar;43(5):612–20.
57. de Vries AB, Janse M, Blokzijl H, Weersma RK. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol*. 2015 Feb 14;21(6):1956–71.
58. Cleveland NK, Rubin DT, Hart J, Weber CR, Meckel K, Tran AL, et al. Patients With Ulcerative Colitis and Primary Sclerosing Cholangitis Frequently Have Subclinical Inflammation in the Proximal Colon. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan 1;16(1):68–74.
59. de Vries EMG, 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. *Hepatol Baltim Md*. 2017 Mar;65(3):907–19.
60. Halliday JS, Djordjevic J, Lust M, Culver EL, Braden B, Travis SPL, et al. A unique clinical phenotype of primary sclerosing cholangitis associated with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2012 Mar;6(2):174–81.
61. Marelli L, Xirouchakis E, Kalambokis G, *et al* Does the severity of primary sclerosing cholangitis influence the clinical course of associated ulcerative colitis? *Gut* 2011;**60**:1224-1228.
62. Brian M. Fung, James H. Tabibian, Biliary endoscopy in the management of primary sclerosing cholangitis and its complications, *Liver Research*, Volume 3, Issue 2, 2019, Pages 106-117, ISSN 2542-5684, <https://doi.org/10.1016/j.livres.2019.03.004>.
63. Marcus Harbord, Vito Annese, Stephan R. Vavricka, Matthieu Allez, for the European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO], The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 10, Issue 3, March 2016, Pages 239–254
64. Subramanian, V., Mannath, J., Ragunath, K. and Hawkey, C.J. (2011), Meta-analysis: the diagnostic yield of chromoendoscopy for detecting dysplasia in patients with colonic inflammatory

- bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 33: 304-312. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04525.x>
65. Andreas Wannhoff, Johannes Roksund Hov, Trine Folseraas, FUT2 and FUT3 genotype determines CA19-9 cut-off values for detection of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis, *Journal of Hepatology*, Volume 59, Issue 6, 2013, Pages 1278-1284, ISSN 0168-8278, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.08.005>.
66. Lazaridis, K. N., & LaRusso, N. F. (2016). Primary sclerosing cholangitis. *New England Journal of Medicine*, 375(12), 1161–1170.
67. Kaplan, M. M., & Gershwin, M. E. (2005). Primary biliary cirrhosis. *New England Journal of Medicine*, 353(12), 1261–1273.
68. Manns, M. P., Lohse, A. W., & Vergani, D. (2015). Autoimmune hepatitis—Update 2015. *Journal of Hepatology*, 62(1), S100–S111.
69. Rizvi, S., Gores, G. J. (2013). Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*, 145(6), 1215–1229.
69. Gidwaney NG, Pawa S, Das KM. Pathogenesis and clinical spectrum of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol*. 2017 Apr 14;23(14):2459–69.
70. Patel P, Dalal S. Hepatic Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Liver Dis*. 2021 May 1;17(4):292–6.
71. Navaneethan U, Venkatesh PG, Jegadeesan R, Lourdasamy V, Hammel JP, Kiran RP, et al. Comparison of outcomes for patients with primary sclerosing cholangitis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Rep*. 2016 Feb;4(1):43–9.
72. Preethi G.K. Venkatesh, Ramprasad Jegadeesan, Norma G. Gutierrez, Madhusudhan R. Sanaka, Udayakumar Navaneethan, Natural history of low grade dysplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 7, Issue 12, December 2013, Pages 968–973, <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.02.002>
73. Gulamhusein AF, Eaton JE, Tabibian JH, Atkinson EJ, Juran BD, Lazaridis KN. Duration of Inflammatory Bowel Disease Is Associated With Increased Risk of Cholangiocarcinoma in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis and IBD. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2016 May;111(5):705.
74. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatol Baltim Md*. 2010 Feb;51(2):660–78.
75. Pavlides M, Cleland J, Rahman M, Christian A, Doyle J, Gaunt R, et al. Outcomes after ileal pouch anal anastomosis in patients with primary sclerosing cholangitis☆. *J Crohns Colitis*. 2014 Jul 1;8(7):662–70.

76. Palmela C, Peerani F, Castaneda D, Torres J, Itzkowitz SH. Inflammatory Bowel Disease and Primary Sclerosing Cholangitis: A Review of the Phenotype and Associated Specific Features. *Gut Liver*. 2018 Jan 15;12(1):17–29.
77. Nannegari V, Roque S, Rubin DT, Quera R. A Review of Inflammatory Bowel Disease in the Setting of Liver Transplantation. *Gastroenterol Hepatol*. 2014 Oct;10(10):626–30.
78. Martin EF, Levy C. Timing, Management, and Outcomes of Liver Transplantation in Primary Sclerosing Cholangitis. *Semin Liver Dis*. 2017 Nov;37(4):305–313. doi: 10.1055/s-0037-1608655. Epub 2017 Dec 22. PMID: 29272893.
79. Cardile, Sabrina; Candusso, Manila; Papadatou, Bronislava; Bracci, Fiammetta; Knafelz, Daniela; Torre, Giuliano. Lack of efficacy of infliximab in the treatment of primary sclerosing cholangitis in inflammatory bowel diseases in childhood. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 29(6):p 736, June 2017. | DOI: 10.1097/MEG.0000000000000847
80. Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS, Lindgren S, Hultcrantz R, Folvik G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology*. 2005 Nov;129(5):1464–72.
81. Beuers U, Kremer AE, Bolier R, Elferink RPJO. Pruritus in cholestasis: facts and fiction. *Hepatol Baltim Md*. 2014 Jul;60(1):399–407.
82. Deneau M, Jensen MK, Holmen J, Williams MS, Book LS, Guthery SL. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, and overlap in Utah children: epidemiology and natural history. *Hepatol Baltim Md*. 2013 Oct;58(4):1392–400.
83. Loftus EV, Harewood GC, Loftus CG, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2005 Jan;54(1):91–6.
84. Stiehl A, Rudolph G, Klöters-Plachky P, Sauer P, Walker S. Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. *J Hepatol*. 2002 Feb;36(2):151–6.
85. Kaya M, Petersen BT, Angulo P, Baron TH, Andrews JC, Gostout CJ, et al. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2001 Apr;96(4):1059–66.
86. Joshi, D., Bjarnason, I., Belgaumkar, A., O'Grady, J., Suddle, A., Heneghan, M.A., Aluvihare, V., Rela, M., Heaton, N. and Agarwal, K. (2013), The impact of inflammatory bowel disease post-liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Liver Int*, 33: 53-61.

87. Pandanaboyana, S., Bell, R., Bartlett, A.J., McCall, J. and Hidalgo, E. (2015), Meta-analysis of Duct-to-duct versus Roux-en-Y biliary reconstruction following liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Transpl Int*, 28: 485-491.
88. Fattahi MR, Malek-Hosseini SA, Sivandzadeh GR, Safarpour AR, Bagheri Lankarani K, Taghavi AR, et al. Clinical Course of Ulcerative Colitis After Liver Transplantation in Patients with Concomitant Primary Sclerosing Cholangitis and Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Jul 1;23(7):1160–7.
89. Nordenvall C, Olén O, Nilsson PJ, von Seth E, Ekbohm A, Bottai M, et al. Colectomy prior to diagnosis of primary sclerosing cholangitis is associated with improved prognosis in a nationwide cohort study of 2594 PSC-IBD patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Jan;47(2):238–45.
90. Lindström L, Jørgensen KK, Boberg KM, Castedal M, Rasmussen A, Rostved AA, et al. Risk factors and prognosis for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation: a Nordic Multicentre Study. *Scand J Gastroenterol*. 2018 Mar;53(3):297–304.
91. Sturdik I, Krajcovicova A, Jalali Y, Adamcova M, Tkacik M, Sekac J, et al. Pathophysiology and risk factors for cholelithiasis in patients with Crohn's disease. *Physiol Res*. 2019 Nov 30;68(Suppl 2):S173–82.
92. Chen CH, Lin CL, Kao CH. Association between Inflammatory Bowel Disease and Cholelithiasis: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Mar;15(3):513.
93. Khatti, Nawaz & Safdar, Talal & Saad, Inayat & Ullah, & Shehzad, Asim & Fareeha, Naseer & Syed, & Ali, Farah. (2024). RELATIONSHIP BETWEEN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE AND CHOLELITHIASIS. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*. 31. 3337-3347. 10.53555/zm2ak371.
94. Ha JH, Park YS, Seon CS, Son BK, Ahn SB, Jo YK, et al. Increased Risk of Asymptomatic Gallstones in Patients With Ulcerative Colitis. *Intest Res*. 2015 Apr;13(2):122–7.
95. Gizard E, Ford AC, Bronowicki JP, Peyrin-Biroulet L. Systematic review: The epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Jul;40(1):3–15.
96. Fagagnini S, Heinrich H, Rossel JB, Biedermann L, Frei P, et al. (2017) Risk factors for gallstones and kidney stones in a cohort of patients with inflammatory bowel diseases. *PLOS ONE* 12(10): e0185193.
97. Gaspar R, Branco CC, Macedo G. Liver manifestations and complications in inflammatory bowel disease: A review. *World J Hepatol*. 2021 Dec 27;13(12):1956–67.

98. Admirand WH, Small DM. The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man. *J Clin Invest.* 1968 May;47(5):1043-52. doi: 10.1172/JCI105794. PMID: 5645851; PMCID: PMC297257.
99. Brink MA, Slors JF, Keulemans YC, Mok KS, De Waart DR, Carey MC, et al. Enterohepatic cycling of bilirubin: a putative mechanism for pigment gallstone formation in ileal Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1999 Jun;116(6):1420–7.
100. Masclee A a. M, Vu MK. Gallbladder motility in inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* 2003 Jul;35 Suppl 3:S35-38.
101. Damião AO, Sipahi AM, Vezozzo DP, Gonçalves PL, Fukui P, Laudanna AA. Gallbladder hypokinesia in Crohn's disease. *Digestion.* 1997;58(5):458–63.
102. Duboc H, Rajca S, Rainteau D, Benarous D, Maubert MA, Quervain E, et al. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut.* 2013 Apr;62(4):531–9.
103. Maurer KJ, Rao VP, Ge Z, Rogers AB, Oura TJ, Carey MC, et al. T-cell function is critical for murine cholesterol gallstone formation. *Gastroenterology.* 2007 Oct;133(4):1304–105.
104. Said K, Glaumann H, Bergquist A. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2008 Apr;48(4):598-605. doi: 10.1016/j.jhep.2007.11.019. Epub 2008 Jan 2. PMID: 18222013.
105. Abdussalam S, Yali PL. The relationship and risk factors between Ulcerative Colitis and Cholelithiasis. *Int J Adv Res Innov Ideas Educ.* 2024;10(1):1456–66.
106. Zhang FM, Xu CF, Shan GD, Chen HT, Xu GQ. Is gallstone disease associated with inflammatory bowel diseases? A meta-analysis. *J Dig Dis.* 2015 Nov;16(11):634–41.
107. Lorusso D, Leo S, Mossa A, Misciagna G, Guerra V. Cholelithiasis in inflammatory bowel disease. A case-control study. *Dis Colon Rectum.* 1990 Sep;33(9):791–4.
108. Venneman NG, van Erpecum KJ. Gallstone disease: Primary and secondary prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20(6):1063–73.
109. Chew SSB, Ngo TQ, Douglas PR, Newstead GL, Selby W, Solomon MJ. Cholecystectomy in patients with Crohn's ileitis. *Dis Colon Rectum.* 2003 Nov;46(11):1484–8.
110. Catanzaro R, Marotta F, Yazdani A, Sciuto M. Inflammatory Bowel Disease Therapies and Acute Liver Injury. *Toxics.* 2024 Jun;12(115):421.
111. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-Induced Liver Injury - Types and Phenotypes. *N Engl J Med.* 2019 Jul 18;381(112):264–73.
112. Naga Chalasani, Herbert L. Bonkovsky, Robert Fontana, Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study, *Gastroenterology*, Volume 148, Issue 7, 2015, Pages 1340-1352.e7, ISSN 0016-5085.

113. Bermejo F, López-Sanromán A, Algaba A, Van-Domselaar M, Gisbert JP, García-Garzón S, et al. Mercaptopurine rescue after azathioprine-induced liver injury in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Jan;31(110):120–4.
114. Teschke, R.; Danan, G. Idiosyncratic DILI and RUCAM under One Hat: The Global View. *Livers* **2023**, *3*, 397-433.
115. Greenfield SM, Pouchard NA, Teare JP, Thompson RP. Review article: the mode of action of the aminosalicylates in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1993 Aug;7(113):369–83.
116. Heidari R, Rasti M, Shirazi Yeganeh B, Niknahad H, Saeedi A, Najibi A. Sulfasalazine-induced renal and hepatic injury in rats and the protective role of taurine. *BioImpacts BI.* 2016;6(110):3–8.
117. Azad Khan AK, Nurazzaman M, Truelove SC. The effect of the acetylator phenotype on the metabolism of sulphasalazine in man. *J Med Genet.* 1983 Feb;20(110):30–6.
118. Núñez F P, Castro F, Mezzano G, Quera R, Diaz D, Castro L. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: A practical approach. *World J Hepatol.* 2022 Feb 27;14(111):319–37.
119. Gaspar R, Branco CC, Macedo G. Liver manifestations and complications in inflammatory bowel disease: A review. *World J Hepatol.* 2021 Dec 27;13(121):1956–67.
120. Ransford RAJ, Langman MJS. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut.* 2002 Oct;51(113):536–9.
121. Sehgal P, Colombel JF, Aboubakr A, Narula N. Systematic review: safety of mesalazine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Jun;47(121):1597–609.
122. D’Haens G, Safroneeva E, Thorne H, Laoun R. Assessing the Clinical and Endoscopic Efficacy of Extended Treatment Duration with Different Doses of Mesalazine for Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis beyond 8 Weeks of Induction. *Inflamm Intest Dis.* 2023 Oct;8(111):51–9.
123. Barnhill, M.S., Steinberg, J.M., Jennings, J.J. *et al.* Hepatotoxicity of Agents Used in the Management of Inflammatory Bowel Disease: a 2020 Update. *Curr Gastroenterol Rep* **22**, 47 (2020).
124. Sun J, Yuan Y. Mesalazine Modified-Release Tablet in the Treatment of Ulcerative Colitis in the Remission Phase: A Chinese, Multicenter, Single-Blind, Randomized Controlled Study. *Adv Ther.* 2016 Mar 1;33(112):410–22.
125. Axelrad JE, Roy A, Lawlor G, Korelitz B, Lichtiger S. Thiopurines and inflammatory bowel disease: Current evidence and a historical perspective. *World J Gastroenterol.* 2016 Dec 14;22(155):10103–17.

126. Shaye OA, Yadegari M, Abreu MT, Poordad F, Simon K, Martin P, et al. Hepatotoxicity of 6-mercaptopurine (6-MP) and Azathioprine (AZA) in adult IBD patients. *Am J Gastroenterol*. 2007 Nov;102(120):2488–94.
127. Björnsson ES, Gu J, Kleiner DE, Chalasani N, Hayashi PH, Hoofnagle JH, et al. Azathioprine and 6-Mercaptopurine-induced Liver Injury: Clinical Features and Outcomes. *J Clin Gastroenterol*. 2017 Jan;51(110):63–9.
128. Lim SZ, Chua EW. Revisiting the Role of Thiopurines in Inflammatory Bowel Disease Through Pharmacogenomics and Use of Novel Methods for Therapeutic Drug Monitoring. *Front Pharmacol*. 2018 Oct 8;9:1107. doi: 10.3389/fphar.2018.01107. PMID: 30349479; PMCID: PMC6186994.
129. Mazor Y, Koifman E, Elkin H, Chowers Y, Krivoy N, Karban A, et al. Risk factors for serious adverse effects of thiopurines in patients with Crohn's disease. *Curr Drug Saf*. 2013 Jul;8(112):181–5.
130. Bastida G, Nos P, Aguas M, Beltrán B, Rubín A, Dasí F, et al. Incidence, risk factors and clinical course of thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Nov 1;22(118):775–82.
131. Stocco G, Martelossi S, Barabino A, Decorti G, Bartoli F, Montico M, et al. Glutathione-S-transferase genotypes and the adverse effects of azathioprine in young patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Jan;13(110):57–64.
132. Björnsson HK, Björnsson ES. Hepatotoxicity in inflammatory bowel disease: Immunomodulators, biologics, and beyond. *Clin Liver Dis*. 2024 Jun 14;23(110):e0199.
133. Calafat M, Mañosa M, Cañete F, Ricart E, Iglesias E, Calvo M, et al. Increased risk of thiopurine-related adverse events in elderly patients with IBD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Oct;50(116):780–8.
134. Andrade RJ, Chalasani N, Björnsson ES, Suzuki A, Kullak-Ublick GA, Watkins PB, et al. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primer*. 2019 Aug 22;5(110):58.
135. Mazza S, Soro S, Verga MC, Elvo B, Ferretti F, Cereatti F, et al. Liver-side of inflammatory bowel diseases: Hepatobiliary and drug-induced disorders. *World J Hepatol*. 2021 Dec 27;13(121):1828–49.
136. Sousa P, Estevinho MM, Dias CC, Ministro P, Kopylov U, Danese S, et al. Thiopurines' Metabolites and Drug Toxicity: A Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020 Jul 13;9(116):2216.
137. Matsuo K, Sasaki E, Higuchi S, Takai S, Tsuneyama K, Fukami T, et al. Involvement of oxidative stress and immune- and inflammation-related factors in azathioprine-induced liver injury. *Toxicol Lett*. 2014 Jan 13;224(111):215–24.

138. Munnig-Schmidt E, Zhang M, Mulder CJ, Barclay ML. Late-onset Rise of 6-MMP Metabolites in IBD Patients on Azathioprine or Mercaptopurine. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Mar 19;24(113):892–6.
139. Thomsen SB, Allin KH, Burisch J, Jensen CB, Hansen S, Gluud LL, Theede K, Kiszka-Kanowitz M, Nielsen AM, Jess T. Outcome of concomitant treatment with thiopurines and allopurinol in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide Danish cohort study. *United European Gastroenterol J*. 2020 Feb;8(1):68-76. doi: 10.1177/2050640619868387. Epub 2019 Aug 3. PMID: 32213059; PMCID: PMC7006001.
140. Ansari A, Elliott T, Baburajan B, Mayhead P, O'Donohue J, Chocair P, et al. Long-term outcome of using allopurinol co-therapy as a strategy for overcoming thiopurine hepatotoxicity in treating inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Sep 15;28(115):734–41.
141. Crouwel F, Simsek M, Mulder CJ, Buiter HJ, De Boer NK. Thioguanine Therapy in Inflammatory Bowel Diseases. A Practical Guide. *J Gastrointest Liver Dis JGLD*. 2020 Dec 13;29(113):637–45.
142. Mottet C, Schoepfer AM, Juillerat P, Cosnes J, Froehlich F, Kessler-Brondolo V, et al. Experts Opinion on the Practical Use of Azathioprine and 6-Mercaptopurine in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Nov;22(120):2733–47.
143. Wang Y, Li Y, Liu Y, Zhang Y, Ke Z, Zhang Y, et al. Patients With IBD Receiving Methotrexate Are at Higher Risk of Liver Injury Compared With Patients With Non-IBD Diseases: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Front Med*. 2021;8:774824.
144. Askari BS, Krajcinovic M. Dihydrofolate reductase gene variations in susceptibility to disease and treatment outcomes. *Curr Genomics*. 2010 Dec;11(8):578-83. doi: 10.2174/138920210793360925. PMID: 21629435; PMCID: PMC3078682.
145. Tran-Minh ML, Sousa P, Maillet M, Allez M, Gornet JM. Hepatic complications induced by immunosuppressants and biologics in inflammatory bowel disease. *World J Hepatol*. 2017 May 8;9(122):613–26.
146. Núñez F P, Quera R, Bay C, Castro F, Mezzano G. Drug-Induced Liver Injury Used in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2022 Jul 1;16(116):1168–76.
147. Fournier MR, Klein J, Minuk GY, Bernstein CN. Changes in liver biochemistry during methotrexate use for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2010 Jul;105(116):1620–6.
148. Dawwas MF, Aithal GP. End-stage methotrexate-related liver disease is rare and associated with features of the metabolic syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Oct;40(117):938–48.
149. Vejnović, D., Milić, V., Popović, B., Damnjanović, T., Maksimović, N., Bunjevački, V., ... Jekić, B. (2019). Association of C35T polymorphism in dihydrofolate reductase gene with toxicity

of methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 15(3), 253–257.

150. Llaó, Jordina^{a,b}; Masnou, Helena^c; Romero, Cristina^a; Bargalló, Anna^c; Gely, Cristina^a; Mañosa, Míriam^{c,d}; Gordillo, Jordia^c; Garcia-Planella, Esther^a; Domènech, Eugeni^{d,e}. Noninvasive assessment of liver fibrosis in Crohn's disease patients exposed to methotrexate. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 33(6):p 794-798, June 2021. | DOI: 10.1097/MEG.0000000000001799

151. Saibeni S, Bollani S, Losco A, Michielan A, Sostegni R, Devani M, et al. The use of methotrexate for treatment of inflammatory bowel disease in clinical practice. *Dig Liver Dis*. 2012 Feb 1;44(111):123–7.

152. Jean-Paul Cervoni, Blandine Alby-Lepresle, A pragmatic non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with psoriasis, rheumatoid arthritis or Crohn's disease receiving methotrexate therapy, *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, Volume 44, Supplement, 2020, 100003, ISSN 2210-7401

153. González-Lama Y, Taxonera C, López-Sanromán A, Pérez-Calle JL, Bermejo F, Pajares R, et al. Methotrexate in inflammatory bowel disease: a multicenter retrospective study focused on long-term efficacy and safety. The Madrid experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Sep;24(118):1086–91.

154. Korolczuk A, Caban K, Amarowicz M, Czechowska G, Irla-Miduch J. Oxidative Stress and Liver Morphology in Experimental Cyclosporine A-Induced Hepatotoxicity. *BioMed Res Int*. 2016;2016:5823271.

155. Koller T, Galambosova M, Filakovska S, Kubincova M, Hlavaty T, Toth J, et al. Drug-induced liver injury in inflammatory bowel disease: 1-year prospective observational study. *World J Gastroenterol*. 2017 Jun 14;23(131):4102–11.

156. Shelton E, Chaudrey K, Sauk J, Khalili H, Masia R, Nguyen DD, Yajnik V, Ananthakrishnan AN. New onset idiosyncratic liver enzyme elevations with biological therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 May;41(10):972-9. doi: 10.1111/apt.13159. Epub 2015 Mar 10. PMID: 25756190.

157. Parekh R, Kaur N. Liver Injury Secondary to Anti-TNF-Alpha Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A Case Series and Review of the Literature. *Case Rep Gastrointest Med*. 2014;2014:956463.

158. Helgi Kristinn Björnsson, Bjorn Gudbjornsson, Einar Stefan Björnsson, Infliximab-induced liver injury: Clinical phenotypes, autoimmunity and the role of corticosteroid treatment, *Journal of Hepatology*, Volume 76, Issue 1, 2022, Pages 86-92, SSN 0168-8278

159. Ghabril M, Bonkovsky HL, Kum C, Davern T, Hayashi PH, Kleiner DE, Serrano J, Rochon J, Fontana RJ, Bonacini M; US Drug-Induced Liver Injury Network. Liver injury from tumor necrosis

- factor- α antagonists: analysis of thirty-four cases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 May;11(5):558-564.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2012.12.025. Epub 2013 Jan 17. PMID: 23333219; PMCID: PMC3865702.
160. Bruno CD, Fremd B, Church RJ, Daly AK, Aithal GP, Björnsson ES, et al. HLA associations with infliximab-induced liver injury. *Pharmacogenomics J*. 2020 Oct;20(114):681–6.
 161. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology*. 2017 May;152(115):1297–309.
 162. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. *Gastroenterology*. 2015 Jan;148(110):215–9.
 163. Parisi I, O'Beirne J, Rossi RE, Tsochatzis E, Manousou P, Theocharidou E, Hamilton M, Murray C, Epstein O, Burroughs AK. Elevated liver enzymes in inflammatory bowel disease: the role and safety of infliximab. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jul;28(7):786-91. doi: 10.1097/MEG.0000000000000624. PMID: 27015138.
 164. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2017 May;66(114):839–51.
 165. Loftus EV, Feagan BG, Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Oct;52(117):1353–65.
 166. Maresca R, Mignini I, Varca S, Calvez V, Termite F, Esposto G, et al. Inflammatory Bowel Diseases and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Piecing a Complex Puzzle Together. *Int J Mol Sci*. 2024 Mar 14;25(171):3278.
 167. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord*. 2022 Mar 14;22(166):63.
 168. Brunner KT, Henneberg CJ, Wilechansky RM, Long MT. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Obesity Treatment. *Curr Obes Rep*. 2019 Sep;8(168):220–8.
 169. Singh S, Dulai PS, Zarrinpar A, Ramamoorthy S, Sandborn WJ. Obesity in IBD: epidemiology, pathogenesis, disease course and treatment outcomes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Feb;14(167):110–21.
 170. Papaefthymiou A, Potamianos S, Goulas A, Doulberis M, Kountouras J, Polyzos SA. Inflammatory Bowel Disease-associated Fatty Liver Disease: the Potential Effect of Biologic Agents. *J Crohns Colitis*. 2022 May 1;16(170):852–62.

171. Huh Y, Cho YJ, Nam GE. Recent Epidemiology and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Obes Metab Syndr*. 2022 Mar 30;31(166):17–27.
172. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023 Apr 1;77(169):1335–47.
173. Abenavoli L, Giubilei L, Procopio AC, Spagnuolo R, Luzzza F, Boccuto L, et al. Gut Microbiota in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Complex Interplay. *Nutrients*. 2022 Dec 15;14(189):5323.
174. Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci CMLS*. 2018 Sep;75(183):3313–27.
175. Dixon ED, Nardo AD, Claudel T, Trauner M. The Role of Lipid Sensing Nuclear Receptors (PPARs and LXR) and Metabolic Lipases in Obesity, Diabetes and NAFLD. *Genes*. 2021 Apr 26;12(170):645.
176. Glassner K, Malaty HM, Abraham BP. Epidemiology and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Jun;23(171):998–1003.
177. Capela TL, Silva VM, Freitas M, Arieira C, Gonçalves TC, de Castro FD, et al. Identifying inflammatory bowel disease patients at risk of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: usefulness of non-invasive steatosis predictive scores. *BMC Gastroenterol*. 2023 Dec 13;23(166):437.
178. Bessissow T, Le NH, Rollet K, Afif W, Bitton A, Sebastiani G. Incidence and Predictors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Serum Biomarkers in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Aug;22(173):1937–44.
179. Sourianarayanan A, Garg G, Smith TH, Butt MI, McCullough AJ, Shen B. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease☆. *J Crohns Colitis*. 2013 Sep 1;7(173):e279–85.
180. Wiest R, Albillos A, Trauner M, Bajaj JS, Jalan R. Targeting the gut-liver axis in liver disease. *J Hepatology*. 2017 Nov;67(170):1084–103.
181. Madnawat H, Welu AL, Gilbert EJ, Taylor DB, Jain S, Manithody C, et al. Mechanisms of Parenteral Nutrition-Associated Liver and Gut Injury. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr*. 2020 Feb;35(166):63–71.
182. Abu-Shanab A, Quigley EMM. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Dec;7(177):691–701.

183. Mai H, Yang X, Xie Y, Zhou J, Wang Q, Wei Y, et al. The role of gut microbiota in the occurrence and progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Front Microbiol.* 2023;14:1257903.
184. Jarmakiewicz-Czaja S, Sokal A, Pardak P, Filip R. Glucocorticosteroids and the Risk of NAFLD in Inflammatory Bowel Disease. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2022 May 11;2022:4344905.
185. Magrì S, Paduano D, Chicco F, Cingolani A, Farris C, Delogu G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease: Beyond the natural history. *World J Gastroenterol.* 2019 Oct 7;25(37):5676–86.
186. Aggarwal K, Singh B, Goel A, Agrawal DK, Bansal S, Kanagala SG, et al. Complex dichotomous links of nonalcoholic fatty liver disease and inflammatory bowel disease: exploring risks, mechanisms, and management modalities. *Intest Res.* 2024 Jun 5;22(169):414–27.
187. Bosch DE, Yeh MM. Primary sclerosing cholangitis is protective against nonalcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel disease. *Hum Pathol.* 2017 Nov;69:55–62.
188. Hoffmann P, Jung V, Behnisch R, Gauss A. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel diseases: A cross-sectional and longitudinal analysis. *World J Gastroenterol.* 2020 Dec 14;26(46):7367–81.
189. Saroli Palumbo C, Restellini S, Chao CY, Aruljothy A, Lemieux C, Wild G, et al. Screening for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Inflammatory Bowel Diseases: A Cohort Study Using Transient Elastography. *Inflamm Bowel Dis.* 2019 Jan 1;25(166):124–33.
190. Oh HJ, Kim TH, Sohn YW, Kim YS, Oh YR, Cho EY, et al. Association of serum alanine aminotransferase and γ -glutamyltransferase levels within the reference range with metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *Korean J Hepatol.* 2011 Mar;17(166):27–36.
191. Ranjbar G, Mikhailidis DP, Sahebkar A. Effects of newer antidiabetic drugs on nonalcoholic fatty liver and steatohepatitis: Think out of the box! *Metabolism.* 2019 Dec;101:154001.
192. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2008 Dec;6(177):1396–402.
193. Famouri F, Shariat Z, Hashemipour M, Keikha M, Kelishadi R. Effects of Probiotics on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children and Adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Mar;64(168):413–7.
194. Ji HF, Sun Y, Shen L. Effect of vitamin E supplementation on aminotransferase levels in patients with NAFLD, NASH, and CHC: results from a meta-analysis. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 2014 Sep;30(174):986–91.
195. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces

Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(167):367-378.e5; quiz e14-15.