экспериментальная гастроэнтерология
experimental gastroenterology

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-62-67

Моторная активность билиарного тракта при первичном склерозирующем холангите в клинике и эксперименте*

Лычкова А. Э.[1], Тагирова А. З.[2], Пузиков А. М.[1]

[1] ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ (111123, Москва, Шоссе Энтузиатов 86, Россия)

[2] ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Минздрава РФ, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991)

Motor activity of the biliary tract in primary sclerosing cholangitis in the clinic and experiment*

A. E. Lychkova[1], A. Z. Tagirova[2], A. M. Puzikov[1]

[1] GBUZ the mcrpc them. A. S. Loginova, DZM (111123, Moscow, Highway Enthusiasts 86, Russia)

[2] I. M. Sechenov First Moscow Medical State University (Trubetskaya St. 8/2, Moscow, Russian Federation, 119991)

Для цитирования: Лычкова А. Э., Тагирова А. З., Пузиков А. М. Моторная активность билиарного тракта при первичном склерозирующем холангите в клинике и эксперименте. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;184(12): 62–67. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-62-67

For citation: Lychkova A. E., Tagirova A. Z., Puzikov A. M. Motor activity of the biliary tract in primary sclerosing cholangitis in the clinic and experiment. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;184(12): 62–67. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-62-67

✉ *Corresponding author:*
Лычкова Алла Эдуардовна
Alla E. Lychkova
lychkova@mail.ru

Лычкова Алла Эдуардовна, д.м.н., заведующий отделом научной и патентно-изобретательской работы
Тагирова Альфия Загитовна, старший научный сотрудник кафедры биохимии
Пузиков Александр Михайлович, сотрудник отдела научной и патентно-изобретательской работы
Alla E. Lychkova, MD PhD, Head of the Department for scientific and patent-inventive work
Alfiya Z. Tagirova, Senior Researcher, Department of Biochemistry
Aleksander M. Puzikov, the employee of the department of scientific and patent-inventive work

Резюме

Цель — охарактеризовать нарушения моторной функции билиарной системы при ПСХ в клинике и эксперименте; выявить морфологическое соответствие модели исследуемой патологии.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 20 больных ПСХ, у которых моторную функцию билиарной системы в клинике изучали электромиографически. На кривой ЭМГ регистрировали частоту и амплитуду медленных волн и спайков, мощность фазных и тонических сокращений. ПСХ моделировали на 28 крысах, когда в общий желчный проток ретроградно вводили 0,1 мл пикрилсульфоновой кислоты.

Результаты. При электромиографии общего желчного протока выявлено усиление тонуса циркулярных мышц, пропорциональное увеличение мощности фазных и тонических сокращений желчного пузыря при снижении амплитудных характеристик спайковой активности. При моделировании ПСХ отмечалось угнетение ЭМГ общего желчного протока и выявление фиброза типа «луковичной шелухи».

Выводы. Обнаружено снижение пропульсивной активности общего желчного протока у больных. Модель ПСХ соответствует характеристикам данного заболевания в клинике.

Ключевые слова: первичный склерозирующий холангит, модель, электромиография

* Иллюстрация к статье – на цветной вклейке в журнал.

* Illustration to the article is on the colored inset of the Journal.

Summary

The aim — to characterize violations of the motor function of the biliary system in PSC in the clinic and experiment; to reveal the morphological correspondence of the studied pathology model.

Materials and methods. Under observation were 20 patients with PSC in whom the motor function of the biliary system in the clinic was studied electromyographically. The frequency and amplitude of slow waves and spikes, the power of phase and tonic contractions were recorded on the EMG curve. PLC was simulated in 28 rats when 0.1 ml of picrylsulfonic acid was retrogradely injected into the common bile duct.

Results. Electromyography of the common bile duct revealed an increase in the tone of circular muscles, a proportional increase in the power of phase and tonic contractions of the gallbladder with a decrease in the amplitude characteristics of spike activity. When simulating PSC, inhibition of EMG of the common bile duct and the detection of fibrosis of the type "bulbous husk" were noted.

Conclusions. A decrease in the propulsive activity of the common bile duct in patients was found. The PSC model corresponds to the characteristics of this disease in the clinic.

Keywords: primary sclerosing cholangitis, model, electromyography

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) (стенозирующий холангит, семейный крупноочаговый фиброскле-роз) – хроническое холестатическое заболевание печени неустановленной этиологии, характеризующееся негнойным деструктивным воспалением, облитерирующим склерозом и сегментарной дилатацией внутри- и/или вне – печеночных желчных протоков [1].

Распространенность

Истинную распространенность ПСХ в связи с трудностями диагностики установить сложно [2]. ПСХ чаще всего диагностируется в четвертом десятилетии жизни, а у мужчин – в два раза чаще, чем у женщин. В США годовая заболеваемость ПСХ составляет примерно 0,5–1,3 на 100000 человек, а распространенность оценивается в 5–16,2 на 100 000 человек, что составляет приблизительно 30 000 случаев в США [3]. За пределами США сопоставимы показатели заболеваемости и распространенности ПСХ в Канаде [4] и Северной Европе [5]; в странах Северной Америки и Европы эти показатели растут [6].

У 70–80% больных ПСХ сочетается с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника: чаще с язвенным колитом – ЯК (60–70%), реже с болезнью Крона – БК (10–13%), преимущественно с такими ее формами, как гранулематозный колит и илеоколит. Однако, у больных ЯК ПСХ диагностируют в 6% случаев. Изолированное течение ПСХ наблюдается у 25–50% больных [1].

Этиология и патогенез

Движение желчи по желчевыводящим путям обусловлено, по крайней мере, двумя факторами: градиентом давления в различных отделах билиарной системы, и разностью внутриполостного давления в пузыре и двенадцатиперстной кишке. Существует сложная регуляция функций всей этой системы, благодаря которой осуществляется определенная согласованность в деятельности печени, желчного пузыря, общего желчного протока, поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки. Это обеспечивает своевременное поступление желчи в кишечник во время пищеварения и накопление ее в желчном пузыре натощак. В пищеварительной фазе повышение пузырного давления происходит ритмически в промежутках между волнами дуоденальной перистальтики, сокращениям пузыря соответствует расслабление сфинктерного аппарата.

Функционирование всей этой сложной системы находится под контролем целого ряда нейрогуморальных факторов, обеспечивающих согласованность действий всех компонентов желчевыделительного аппарата, что, с одной стороны, свидетельствует о его высокой приспособляемости к постоянно меняющимся условиям пищеварения, а с другой – дает возможность развития дисфункции при нарушении хотя бы одного из многочисленных звеньев регуляции.

Одно из ведущих мест в обеспечении нормального функционирования желчевыделительной системы принадлежит вегетативной нервной регуляции. Считается, что умеренное раздражение блуждающего нерва вызывает координированную активность пузыря и сфинктеров, а перераздражение – спастическое сокращение всего этих органов, приводящее к задержке эвакуации желчи. Раздражение (вследствие различных причин) симпатического нерва приводит к расслаблению желчного пузыря.

Велико значение и гуморальных факторов, которые селективно воздействуют на различные компоненты билиарной системы: например, ацетилхолин и различные холиномиметики (пилокарпин, прозерин) увеличивают моторную активность желчных путей. Адреналин, норадреналин и гидрокортизон вызывают сокращение сфинктера Одди; α-адреномиметики стимулируют моторику внепеченочных желчных путей, блокаторы устраняют этот эффект. Простагландины группы Е способствуют

сокращению желчного пузыря, а энкефалины и ангиотензин тормозят его двигательную активность.

Важнейшую роль в регуляции функций желчевыводящей системы играют кишечные пептидные гормоны, оказывающие сбалансированное влияние на тонус преимущественно желчного пузыря: холицистокинин и гастрин, высвобождаясь во время приема пищи – стимулируют его моторику и способствуют выходу желчи в двенадцатиперстную кишку, таким же эффектом обладают секретин и глюкагон. Напротив, нейротензин, вазоинтестинальный гормон и панкреатический пептид снижают сократительную активность желчного пузыря.

Диагностика ПСХ

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является первым, но не основным методом в ряду инструментальных методов диагностики ПСХ.

Магнитно-резонансная холангиопанкреатография. При вовлечении в процесс общего желчного и печеночного протоков определяется расширение по типу дивертикулообразных выпячиваний, с неровными контурами, деформацией, с множественными зонами сужения. МРХПГ является «золотым стандартом» диагностики ПСХ.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), в отличие от МРХПГ, не является методом выбора для диагностики ПСХ. Тем не менее МСКТ с контрастированием служит одним из способов дифференциальной диагностики ПСХ и опухолевого поражения желчных протоков (в первую очередь – опухоли Клацкина).

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) рассматривается как дополнительный уточняющий метод диагностики в тех случаях, когда по результатам МРХПГ и биопсии печени невозможно точно установить диагноз либо когда их выполнение противопоказано. Комплекс различных инвазивных и неинвазивных методов лучевой диагностики у больных с ПСХ позволяют получить достоверную информацию о состоянии желчных протоков, что в последующем имеет большое значение для выбора оптимальной тактики терапевтического и хирургического лечения (уровень доказательности II) [2].

Нередко у больных ПСХ выявляется отчетливая связь между временем появления боли в правом подреберье и различными психогенными факторами. Так у 82% лиц, страдающих дискинезиями, особенно гиперкинетическими формами, при клинико-психологическом обследовании были выявлены изменения психологического статуса с отчетливой тенденцией к развитию тревожно-депрессивных расстройств. Существует точка зрения, согласно которой любая форма нейроциркуляторной дистонии практически всегда сопровождается нарушением моторики компонентов желчевыводящей системы.

Дискинезии могут возникать под воздействием патологических импульсаций, исходящих из других отделов желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, (так называемый «конфликт импульсаций»).

Как видно из приведенных данных, патогенез дискинезий желчевыводящих путей чрезвычайно сложен и многогранен, он обусловлен нарушением иннервации желчного пузыря, действием различных гуморальных факторов, кишечных гормонов, нарушением психологического статуса и различными эндокринными дисфункциями.

Для ПСХ характерна генетическая предрасположенность. Установлена ассоциация заболевания с гаплотипами HLA-A1, -B8, -DR3, -DR2, -DR6 -DRw52a и др. В качестве триггеров заболевания рассматривают различные факторы внешней среды. Предполагается, что основную роль в развитии повреждения желчных протоков играет нарушение работы транспортных систем желчных кислот, которое приводит к увеличению внутрипротокового давления, разрыву протоков и повреждению компонентами желчи паренхимы печени [7, 8]. При ПСХ у 65–87% пациентов в сыворотке крови определяются антитела к цитоплазматическим антигенам нейтрофилов с перинуклеарным типом иммунофлуоресценции (pANCA). Антигены, к которым вырабатываются pANCA, в настоящее время остаются неизвестными. Обсуждается возможное значение в патогенезе болезни каталазы – фермента, участвующего в расщеплении пероксида водорода с образованием воды и молекулы кислорода, а также α-энолазы – фермента, участвующего в реакциях гликолиза. Кроме того, у пациентов с ПСХ могут определяться антинуклеарные антитела (ANA) (8–77%) и антитела к гладким мышцам (ASMA) (0–83%) [9, 10]. Гистологическими изменениями, специфичными для ПСХ, следует считать склерозирование и облитерацию внутри- и внепеченочных желчных протоков тяжами соединительной ткани по типу «луковичной шелухи». ПСХ отличается от первичного билиарного цирроза (ПБЦ) не только характером, но и уровнем поражения желчных протоков: при ПБЦ поражаются мелкие внутрипеченочные и септальные желчные протоки, в то время как при ПСХ возможно поражение любого участка билиарного тракта.

Для изучения ПСХ были разработаны многочисленные модели на животных, но, учитывая неопределенности в отношении его этиопатогенеза, неудивительно, что ни одна модель не полностью соответствует ПСХ. Например, нокаутная мышь mdr2 (ABCB4) [11], наиболее широко изученная модель ПСХ, демонстрирует биохимические [12], гистологические [12] и холангиографические признаки ПСХ человека [13], однако преобладания ПСХ у самцов не наблюдается, нет связи ПСХ с ВЗК [12]. Таким образом, нет консенсуса относительно оптимальной модели, что препятствует разработке новых методов лечения [14].

Цель – охарактеризовать нарушения моторной функции билиарной системы при ПСХ в клинике и эксперименте; выявить морфологическое соответствие модели исследуемой патологии.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 20 больных ПСХ из отделения гепатологии ЦНИИ гастроэнтерологии (старший научный сотрудник Федотова Т.Н). При поступлении больные отмечали кожный зуд в 39,8%, боль в правом подреберье в 40%, нарушение цвета, периодичности и консистенции стула в 60,2% случаев. Объективно, у больных отмечались признаки хронического гепатита с возможной трансформацией в цирроз в 20,1% наблюдений, признаки хронического холецистита в 60,5% случаев, хронического панкреатита и кисты поджелудочной железы в 40,2%, сужение общего печеночного протока – по данным УЗ-исследования, и язвенного колита в 15,5% случаев – по данным эндоскопического исследования. По данным биохимического исследования отмечают повышение уровня щелочной фосфатазы у всех наблюдаемых больных и в 10% случаев – уровня билирубина.

Морфологически отмечались признаки холестаза, перидуктульный фиброз с образованием фиброзных колец по типу луковичной шелухи, сдавление просвета протока до полной облитерации, пролиферация дуктул, холангиоэктазия, круглоклеточная инфильтрация вокруг желчных протоков.

Моторную функцию билиарной системы в клинике изучали электромиографически путем наложения биполярных платиновых электродов диаметром 0,5–0,6 мм^2 в области проекции исследуемых органов (общего желчного протока и желчного пузыря, а также желудка и двенадцатиперстной кишки) на переднюю брюшную стенку. На кривой ЭМГ регистрировали частоту и амплитуду медленных волн и спайков, мощность фазных и тонических сокращений с помощью аппаратно-программного комплекса Conan-M с полосой пропускания от 0,01 Гц до 10 кГц и уровнем шумов менее 1–5 мкВ, чувствительностью 96% и специфичностью 95% [15,16].

Первичный склерозирующий холангит моделировали на 28 крысах породы Вистар массой 200–220 г. В общий желчный проток ретроградно вводили 0,1 мл пикрилсульфоновой кислоты в соотношении 1:1 с 96%-ным этиловым спиртом [17]. Моторную функцию общего желчного протока оценивали по электромоторной активности гладких мышц. Электромиографию (ЭМГ) проводили с использованием той же методики, что и в клинике с использованием аппаратно-программного комплекса Conan-M. ЭМГ проводили до начала эксперимента, непосредственно после введения пикрилсульфоновой кислоты и на 15-й день моделирования ПСХ. На кривой ЭМГ оценивали частотно-амплитудные характеристики медленных волн и мощность тонического сокращения.

Морфологическое исследование печени и внутрипеченочных желчных протоков проводили также на 15-й день ПСХ. Образцы ткани фиксировали в 9% формалине, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, готовили гистологические срезы и окрашивали метиленовым синим.

Статистика

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета программ Statistica-17. Все количественные данные, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде M ± m. Для обработки полученных данных применялся критерий Стъюдента (t) с последующим определением уровня достоверности различий (p) и критерия χ^2. Различия между средними значениями считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Исследования на больных

Электромиографически частота медленных волн общего желчного протока у больных с ПСХ составляла 10,7±1,2 в мин (увеличение на 18,9% p<0,05), амплитуда – 0,15±0,04 мВ (увеличение на 50,2% p<0,05). Мощность тонических сокращений составила 1,605±0,125 (увеличение на 78,3% p.<0,04). Частота спайков составляла 3,3±0,007 (увеличение на 230% p<0,01), амплитуда спайков 0,04±0,005 мВ (снижение на 59,8% p<0,05), мощность фазных сокращений – 0,132±0,012 (увеличение на 32% p.<0,05). Таким образом, при электромиографии общего желчного протока выявлено усиление тонуса циркулярных мышц, что определяет снижение его пропульсивной активности.

Частота медленных волн желчного пузыря составляла: – 8,3±0,8 в мин (увеличение на 8,75% p<0,05), амплитуда – 0,09±0,001 мВ (снижение на 10% p<0,05). Мощность тонических сокращений составила 0,747±0,0612 (увеличение на 56% p<0,05). Частота спайков составляла 3,6±0,41 (увеличение на 260% p<0,01), амплитуда спайков – 0,04±0,007 мВ (снижение на 60,1% p<0,05). Мощность фазных сокращений составила 0,144±0,012 (увеличение на 44% p<0,05). То есть, наблюдается пропорциональное увеличение мощности фазных и тонических сокращений желчного пузыря.

Дополнительно к исследованию моторной функции желчевыводящих путей изучали моторную функцию верхних отделов пищеварительного тракта. Частота медленных волн ЭМГ желудка у больных ПСХ составляла 9,4±0,7 в мин (повышение на 72,7% p<0,05), амплитуда – 0,12±0,08 мВ (снижение на 20% p<0,01), мощность тонических сокращений составила 1,128±0,15 (повышение. на 36,7% p<0,05); частота спайков составила 3,7±0,3 (повышение на 269,5% p<0,01), амплитуда – 0,02±0,008 в мин (снижение на 79,9% p<0,05), мощность фазных сокращений составила 0,074±0,0003 (снижение. на 26% p<0,05). Таким образом, моторика желудка при ПСХ характеризуется средневыраженным увеличением мощности фазного и тонического компонентов сокращений.

Таблица 1
Электромоторная активность общего желчного протока в эксперименте в различных условиях

Показатель ЭМГ	ЭМГ модели	ЭМГ модели, 15 сут	Контроль
Частота медл волн	30,3±4,9	28,0±3,1	21,0 ±4,6
Амплитуда медл волн	0,14±0,01	0,1±0,03	0,78±0,09
Мощность тонич. сокращений	4,24±0,35	2,801±0,17	16,38±1,51
P	P<0,05 P<0,05		

Электромиографически частота медленных волн двенадцатиперстной кишки уменьшена по частоте до 14,2±0,83 в мин (снижение на 29% p<0,05), по амплитуде – 0,12±0,03 мВ (увеличение на 20% p<0,05), мощность тонических сокращений составила 1,704±0,185 (снижение на 22,5% p<0,05); частота спайков увеличена до 3,0±0,07 (увеличение на 199,8% p<0,01), амплитуда – 0,12±0,003 в мин (увеличение на 20% p<0,05); мощность тонических сокращений составила 0,36±0,04 (увеличение на 260% p<0,01). Таким образом, пропульсивная активность двенадцатиперстной кишки изменена за счет снижения мощности тонических сокращений продольного мышечного слоя и увеличения спастической активности циркулярных мышц.

Исследования на животных

Частота ЭМГ общего желчного протока интактных крыс контрольной группы составляла 21,0±4,6 в мин, амплитуда – 0,78±0,3 мВ. Мощность тонических сокращений составила 16,38±1,51. Введение пикрилсульфоновой кислоты крысам опытной группы приводило к увеличению частотной характеристики ЭМГ на (44,3%, p<0,05) и уменьшению амплитудной – на 82% (p<0,05). Мощность тонических сокращений уменьшена на 70,9% (p<0,05). ЭМГ общего желчного протока на 15 сутки модели первичного склерозирующего холангита показала прогрессирующее уменьшение амплитудно-частотных характеристик медленноволновой активности и уменьшение мощности тонических сокращений на 252,8% (p<0,01) общего желчного протока (табл. 1).

Морфологическое исследование внутрипеченочных желчных протоков, проведенное на 15 сутки модели ПСХ, выявило резкое полнокровие печеночной ткани (рис. 1). Расширенные синусоиды содержали многочисленные форменные элементы крови. В разных участках печеночной паренхимы наблюдались небольшие кровоизлияния. Обнаружена вакуольная дистрофия гепатоцитов. Внутрипеченочные желчные протоки во всех исследованных полях зрения не обнаруживались (*рисунок на цветной вклейке в журнал*).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что функциональное состояние общего желчного протока при моделировании первичного склерозирующего холангита (ПСХ) характеризовалось склерозированием внутрипеченочных желчных протоков и угнетением ЭМГ общего желчного протока. Морфологически внутрипеченочные желчные протоки на 15-й день ПСХ не обнаружены, и вокруг облитерирующихся желчных протоков образуются соединительнотканные волокна наподобие «луковичной шелухи». Полученная модель соответствует электрофизиологическим и морфологическим признакам ПСХ. Обнаруженное понижение мощности сокращений гладких мышц протоков обусловлено замещением гладких мышц соединительной тканью.

Выводы

Проведенное исследование показало, что у больных ПСХ наблюдается гипомоторная дискинезия билиарного тракта. На этом фоне отмечается наличие усиленной пропульсивной активности желудка и задержка пищевого содержимого в двенадцатиперстной кишке за счет спазма циркулярных мышц дуоденум. Снижение моторной функции общего желчного протока и желчного пузыря способствует развитию гипомоторной дискинезии тонкой кишки вследствие снижения поступления желчи, что способствует развитию синдрома избыточного бактериального роста и дальнейшему прогрессированию гипомоторной дискинезии тонкой кишки.

Представленная модель ПСХ соответствует характеристикам данного заболевания в клинике, что позволяет ее использовать для отработки новых методов лечения. Показана возможность и эффективность использования метода электромиографии для диагностики ранних стадий ПСХ.

Литература | References

1. *Подымова, С. Д.* Болезни печени: Руководство для врачей / С. Д. Подымова. – Изд. 5-е, перераб. и доп. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. – 984 с.: ил. ISBN978–5–6040008–1–6.

   Podymova S. D. Diseases of the liver: A guide for doctors. Moscow: Medical Information Agency LLC, 2018. 984 p. (In Russian).

2. *Винницкая Е. В., Абдерихаков С. Р., Абдурахманов Д. Т. и др.* Актуальные вопросы диагностики и лечения первичного склерозирующего холангита (по материалам Российского консенсуса по диагностике и лечению первичного склерозирующего холангита. Москва, 2018 г. Тер архив, 2019;91.2:9–15.

   Vinnitskaya E. V., Abderikhakov S. R., Abdurakhmanov D. T. et al. Current issues in the diagnosis and treatment of primary sclerosing cholangitis (based on the Russian consensus on the diagnosis and treatment of primary sclerosing cholangitis. Moscow, 2018. Terapeutic archive, 2019; 91.2: 9–15 (In Russian).

3. *Toy E, Balasubramanian S, Selmi C, Li CS, Bowlus CL.* The prevalence, incidence and natural history of primary sclerosing cholangitis in an ethnically diverse population. BMC Gastroenterol. 2011;11:83.
4. *Kaplan GG, Laupland KB, Butzner D, et al.* The burden of large and small duct primary sclerosing cholangitis in adults and children: a population-based analysis. Am J Gastroenterol. 2007;102:1042–1049
5. *Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, et al.* Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. Hepatology. 2013;58:2045–2055.
6. *Molodecky NA, Kareemi H, Parab R, et al.* Incidence of primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. Hepatology. 2011;53: 1590–1599
7. *Ивашкин, В. Т., Шептулина, А. Ф., Райхельсон, К. Л. и др.* Аутоиммунные заболевания органов пищеварительной системы. *Вестник Российской академии медицинских наук*, 2015;70(2):139–151.

   Ivashkin, V.T., Sheptulina, A.F., Reichelson, K. L. et al. Autoimmune diseases of the digestive system. Vestnik of the Russian Academy of Medical Sciences, 2015; 70 (2): 139–151(In Russian).
8. *Karlsen T. H., Boberg K. M.* Update on primary sclerosing cholangitis. J. Hepatol. 2013; 59 (3): 571–582.
9. *Hart P.A, Kamisawa T., Brugge W. R. et al.* Long term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. Gut. 2013; 62 (12): 1771–1776.
10. *Rong G., Wang H., Bowlus C. L. et al.* Incidence and Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma in Primary Biliary Cirrhosis. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2015; 48 (2): 132–141.
11. *Smit JJ, Schinkel AH, Oude Elferink RP, et al.* Homozygous disruption of the murine mdr2 P-glycoprotein gene leads to a complete absence of phospholipid from bile and to liver disease. Cell. 1993;75:451e462
12. *Fickert P, Fuchsbichler A, Wagner M, et al.* Regurgitation of bile acids from leaky bile ducts causes sclerosing cholangitis in Mdr2 (Abcb4) knockout mice. Gastroenterology. 2004;127:261e27.
13. *Tabibian JH, Macura SI, O'Hara SP, et al.* Micro-computed tomography and nuclear magnetic resonance imaging for noninvasive, live-mouse cholangiography. Lab Invest. 2013;93:733e743.
14. *Pollheimer MJ, Trauner M, Fickert P.* Will we ever model PSC? – "it's hard to be a PSC model!". Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2011;35:792–804.
15. *Лычкова А. Э.* Координация миоэлектрической активности тонкой и толстой кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012; 3: 59–61.

    Lychkova A. E. Coordination of myoelectrical activity of the small and large intestine. Experimental clinical gastroenterology. 2012;(3):59–61 (In Russian).
16. *Лычкова А. Э., Пузиков А. М.* Электрическая активность пищеварительного тракта и ее энтеральная коррекция. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 120 (8): 25–29.

    Lychkova A. E., Puzikov A. M. Electrical activity of the digestive tract and its enteral correction Experimental and clinical gastroenterology. 2015; 120 (8): 25–29 (In Russian).
17. *Лычкова А. Э., Пузиков А. М.* Способ моделирования первичного склерозирующего холангита патент РФ № 2516737 Опубликован 20.03.14 Бюл. № 8;

    Lychkova A. E., Puzikov A. M. The method of modeling primary sclerosing cholangitis RF patent № 2516737 Published 03.20.14, Bull. Number 8 (In Russian).

К статье

Моторная активность билиарного тракта при первичном склерозирующем холангите в клинике и эксперименте (стр. 62–67)

To article

Motor activity of the biliary tract in primary sclerosing cholangitis in the clinic and experiment (p. 62–67)

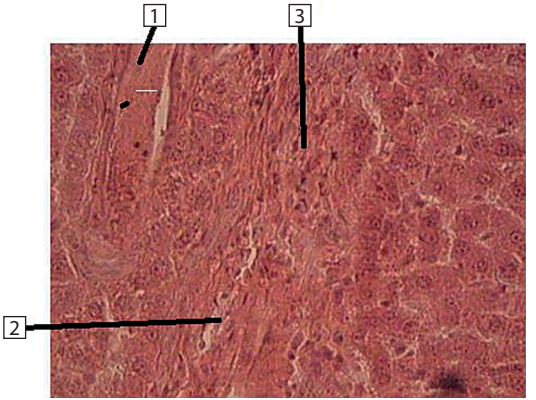

Рисунок 1.
Печень при первичном склерозирующем холангите в эксперименте.
1 – полнокровие ткани печени,
2 – расширенные синусоиды с форменными элементами крови,
3 – Фиброз ткани печени в виде «луковичной шелухи» Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув × 250.