

Е.Н.Широкова

## ПЕРВИЧНЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ.

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) - довольно редкое хроническое холестатическое заболевание печени, характеризующееся воспалением, облитерацией и фиброзом внутри- и внепеченочных желчных протоков, развитием билиарного цирроза, портальной гипертензии и печеночной недостаточности.

Термин "первичный склерозирующий холангит" означает, что заболевание является идиопатическим и отличается от вторичного склерозирующего холангита, вызванного известными причинами (Таблица 1).

Таблица 1. **Характеристика склерозирующего холангита.**

Признак	Холангит	
	первичный	вторичный
Клинические проявления	С воспалительным заболеванием кишки Без воспалительного заболевания кишки	Хирургическая операция на желчных путях  Холедохолитиаз Травма Ишемия Химиотерапия Инфекционные агенты Врожденные аномалии СПИД Злокачественное новообразование Идиопатическая дуктопения взрослых Амилоидоз
Пораженные желчные протоки	Внутри- и внепеченочные (все)  Внутрипеченочные (мелкие протоки) Внепеченочные (крупные протоки)	Вокруг ворот Внепеченочные

### Этиология и патогенез.

Этиология ПСХ неизвестна. Предполагается участие как генетических, так и приобретенных факторов. Возможные этиопатогенетические факторы - портальная бактериемия, абсорбируемые кишечные токсины, токсичные желчные кислоты, токсическое воздействие меди, вирусная инфекция, генетическая предрасположенность, иммунные механизмы, ишемическое повреждение артериол.

У больных ПСХ повышен уровень IgM, увеличено содержание циркулирующих иммунных комплексов и снижено их выведение, ускорен обмен комплемента, повышена аутореактивность супрессоров/ цитотоксических Т-лимфоцитов периферической крови и экспрессия антигенов HLA II класса на эпителии желчных протоков.

У 26-85% больных ПСХ в сыворотке обнаруживают перинуклеарные антинейтрофильные антитела (pANCA), которые вряд ли играют роль в патогенезе ПСХ. Все исследователи едины во мнении, что связь между антителами и клинической картиной или ответом на терапию отсутствует. Наиболее вероятный механизм развития ПСХ:

- острое воздействие на билиарную систему генетически предрасположенного организма запускающего фактора (возможно, вирусной инфекции);
- повреждение желчных протоков;
- восприятие организмом поврежденных желчных протоков как чужеродных;
- разрушение желчных протоков под действием аутоиммунных механизмов.

### **Клиническая картина.**

ПСХ болеют преимущественно мужчины среднего возраста независимо от расовой принадлежности, их доля среди всех больных составляет 67%. Как правило, заболевание диагностируют в возрасте около 40 лет.

Начало ПСХ обычно бессимптомное. Первыми проявлениями могут быть повышенные показатели печеночных функциональных тестов. Заболевание может

начинаться с зуда, слабости, желтухи; проявляться рецидивирующим холангитом или как осложнение хронического заболевания печени, а может быть случайной находкой при лапаротомии.

Частота начальных симптомов ПСХ и частота измененных биохимических показателей при установлении диагноза приведены в табл. 2 и 3.

**Морфология.** У всех больных ПСХ имеются изменения гистологической картины печени: Главные из них: воспаление желчных протоков с их облитерацией, перидуктальный фиброз, пролиферация желчных протоков, дуктопения и холестаз (таблица 4).

#### **Холангиография.**

Изменения при холангиографии, характерные для ПСХ:

- диффузные мультифокальные кольцевидные стриктуры, чередующиеся с участками нормальных или слегка расширенных протоков;
- короткие тяжёлые стриктуры;
- мешотчатые выпячивания, напоминающие дивертикулы.

Новым неинвазивным методом диагностики ПСХ является магнитно-резонансная холангиография (МРХ).

Таблица 2. Начальные симптомы и клинические проявления ПСХ.

Исследуемый показатель	Частота, %
<b>Симптомы</b>	
Слабость	75
Зуд	70
Желтуха	65
Уменьшение массы тела	40
Лихорадка	35
<b>Клинические проявления</b>	
Гепатомегалия	55

Желтуха	50
Спленомегалия	30
Гиперпигментация	25
Ксантомы	4

Таблица 3. Биохимические показатели при установлении диагноза ПСХ.

Биохимические показатели	Частота выявления, %
Щелочная фосфатаза	99
Аминотрансферазы	95
Билирубин	65
Альбумин	20
Протромбиновое время	10
Медь в сыворотке	50
Сывороточный церулоплазмин	75
Медь в моче	65

Таблица 4. Гистологические стадии ПСХ по Ludwig.

Стадия	Морфологические изменения
I (портальная)	Портальный гепатит и/или Измененные желчные протоки Может быть фиброз или отек Изменения не выходят за пограничную пластинку
II (перипортальная)	Перипортальный фиброз с или без воспаления Могут быть ступенчатые некрозы Изменения распространяются за пограничную пластинку
III (септальная)	Септальный фиброз и/или Мостовидные некрозы
IV (цирротическая)	Билиарный цирроз

**Сопутствующие заболевания.** ПСХ сочетается со многими заболеваниями: целиакией, саркоидозом, хроническим панкреатитом, ревматоидным артритом, ретроперитонеальным фиброзом, тиреоидитом, синдромом Шегрена, аутоиммунным гепатитом, системным склерозом, системной красной волчанкой, васкулитом, болезнью Пейрона, мембранной нефропатией, бронхоэктазами, аутоиммунной гемолитической анемией, аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой, гистиоцитозом Х, кистозным фиброзом, эозинофилией.

Чаще всего (более чем в 75% случаев) ПСХ ассоциирован с воспалительными заболеваниями кишки (ВЗК), которые обычно предшествуют ПСХ, однако могут развиться и после трансплантации печени по поводу ПСХ. Иногда ПСХ предшествует ВЗК либо развивается спустя годы после проктоколэктомии. Течение и тяжесть ПСХ не зависят от наличия ВЗК, обычно протекающих медленно, при этом необходимость в проктоколэктомии возникает редко.

**Течение заболевания.** Чаще всего ПСХ медленно прогрессирует. При исследовании 174 больных ПСХ в течение 6 лет продолжительность жизни с момента постановки диагноза составила в среднем 11,9 года. В группе из 45 больных с бессимптомным течением заболевания, наблюдаемых в среднем 6,25 года, у 76% отмечено клиническое и гистологическое прогрессирование заболевания, а у 31% развилась печеночная недостаточность.

При помощи многовариантного регрессионного анализа разработан прогностический индекс, основанный на четырех независимых параметрах:

- концентрация билирубина;
- гистологическая стадия;
- возраст больного;
- наличие спленомегалии.

Прогностический индекс (R) оценивает продолжительность жизни больного ПСХ. Его рассчитывают по формуле:

$R = 0,535 \times \log \text{ билирубин(мг/дл)} + 0,486 \times \text{ гистологическая стадия} + 0,041 \times \text{ возраст(годы)} + 0,705 \text{ (при наличии спленомегалии)}.$

Этот индекс используют для оценки выживаемости больного на любой стадии заболевания, определения уровня прогрессирования заболевания, а также для отбора кандидатов и установления оптимальных сроков для трансплантации печени.

**Осложнения. Портальная гипертензия.** У больных с последними стадиями ПСХ часто развиваются осложнения портальной гипертензии: кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП), кровотечения из варикозно-расширенных вен, расположенных вокруг колостомы, асцит, спонтанный бактериальный перитонит, портосистемная энцефалопатия. Эти осложнения не являются специфичными для ПСХ, за исключением кровотечений из варикозно-расширенных вен, расположенных вокруг колостомы, у больных с ВЗК после проктоколэктомии. Остановить это кровотечение можно наложением портосистемного шунта или в некоторых случаях трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунта (ТВПШ). Данное осложнение можно предотвратить, наложив илеоанальный анастомоз. Эту операцию выполняют больным ПСХ, нуждающимся в проктоколэктомии по поводу неспецифического язвенного колита. Таким образом удастся избежать формирования илеальной стомы.

**Осложнения хронического холестаза.** К ним относятся слабость, зуд, стеаторея, дефицит жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К), остеопороз. Слабость и зуд - наиболее частые симптомы ПСХ, которые могут снижать качество жизни пациентов.

Стеаторея связана с дефицитом жирорастворимых витаминов и пониженной дуоденальной концентрацией желчных кислот, которая приводит к уменьшению образования мицелл. Стеаторея у больных ПСХ может быть обусловлена также хроническим панкреатитом и целиакией.

Дефицит жирорастворимых витаминов обычно наблюдается у больных с желтухой и в цирротической стадии заболевания. Остеопороз встречается почти у половины больных и характеризуется высоким риском нетравматических переломов.

**Специфические осложнения.** ПСХ характеризуется развитием ряда специфических осложнений, к которым относятся бактериальный холангит, желчнокаменная болезнь, стриктуры желчных протоков, холангиокарцинома.

Бактериальный холангит часто развивается при наличии обструктивных стриктур и у больных, перенесших операцию на желчных путях. У 30% больных ПСХ встречаются камни желчного пузыря и протоков.

Приблизительно у 20% формируется обструктивная стриктура билиарного тракта. Наиболее часто стриктура располагается в области ворот, однако может быть в общем желчном и общем печеночном протоках. В этих случаях надо воздержаться от хирургических реконструктивных операций и отдать предпочтение эндоскопической или чрескожной баллонной дилатации.

Длительные наблюдения за больными ПСХ показали, что у 30% больных может развиваться холангиокарцинома (ХКЦ). У больных ПСХ с язвенным колитом риск развития ХКЦ в 3-4 раза выше. Высказано предположение, что длительное течение язвенного колита и курение являются независимыми факторами риска развития опухолей гепатобилиарной зоны при ПСХ. ХКЦ очень трудно диагностировать у больных ПСХ, поскольку отсутствуют серологические маркеры, а цитологическое исследование неинформативно на ранних стадиях болезни. Предполагается, что определение сывороточного опухолевого маркера СА 19-9 может быть полезным в диагностике ХКЦ. Для уточнения специфичности и чувствительности этого маркера в качестве скрининга ХКЦ нужны дальнейшие исследования.

#### **Диагностические критерии ПСХ:**

- уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) более чем в 1,5 раза превышает верхнюю границу нормы в течение 6 месяцев;
- четкообразные изменения внутри- и внепеченочных желчных протоков при холангиографии - наиболее важный диагностический признак ПСХ;
- данные биопсии печени, соответствующие диагнозу ПСХ и исключающие хронические заболевания печени другой этиологии;
- исключение вторичного склерозирующего холангита.

**Лечение.** Основные цели терапии: остановить прогрессирование заболевания, облегчить симптомы, предотвратить или купировать осложнения, оптимизировать время для трансплантации печени.

### ***Терапия, направленная на замедление прогрессирования заболевания.***

*Медикаментозное лечение.* Используются: купруретическая терапия (D-пеницилламин), антифиброгенетическая (колхицин), иммуносупрессивная (преднизолон, азатиоприн, циклоспорин, метотрексат, урсодезоксихолевая кислота).

Контролируемые клинические исследования, опирающиеся на клинические, биохимические, рентгенологические и гистологические данные, показали, что D - пеницилламин, циклоспорин, метотрексат и колхицин не оказывают выраженного влияния на прогрессирование заболевания.

Урсодезоксихолевая кислота (УРСОСАН) - единственный препарат, который в низких (10мг/кг) и средних (13-15 мг/кг) дозах улучшает биохимические показатели, но не влияет на клиническую картину заболевания, гистологическую картину и сроки выживаемости. При назначении высокой дозы УДХК (20мг/кг) отмечено снижение уровня щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы, прекращение гистологической прогрессии.

### ***Чрескожная и/или эндоскопическая холангиопластика.***

Применение холангиопластики уменьшает выраженность желтухи и купирует бактериальный холангит, но не замедляет прогрессирование заболевания.

*Хирургическое лечение.* Выполняют реконструктивные операции на желчных путях, проктоколэктомию, трансплантацию печени.

Реконструктивные операции на желчных путях позволяют облегчить симптомы и исключить ХКЦ, однако не влияют на прогрессирование заболевания.

Проктоколэктомию, выполняемую у больных с тяжелыми ВЗК, раком толстой кишки или дисплазией, не влияет на прогрессирование ПСХ.

### **Купирование симптомов хронического холестаза**

Кожный зуд часто беспокоит больных ПСХ и ухудшает качество их жизни. Для купирования кожного зуда применяют холестирамин, активированный уголь, фенобарбитал, рифампицин, антагонист опиоидных рецепторов (наллоксон), плазмаферез, гемосорбцию.

Пациенты с дефицитом жирорастворимых витаминов должны получать заместительную терапию. Эффективного лечения остеопороза не разработано. По



мере необходимости корректируют недостаток витаминов, дополнительно применяют кальций, эстрогены (у женщин в постменопаузе).

### **Лечение специфических осложнений.**

Для лечения бактериального холангита применяют внутривенное введение антибиотиков широкого спектра действия. Часто эффективна профилактика ципрофлоксацином, который достигает высокой концентрации в желчи.

Если образуются стриктуры, которые проявляются желтухой, зудом и бактериальным холангитом, то следует проводить эндоскопическую или чрескожную баллонную дилатацию. Часто нужна установка длинных стентов. Во всех случаях с целью исключения ХКЦ необходимо цитологическое исследование желчи и соскоба.

При развитии холангиокарциномы прогноз крайне неблагоприятный, она плохо поддается лучевой и химиотерапии. Во многих трансплантационных программах сочетание ПСХ с ХКЦ считается абсолютным или относительным противопоказанием к трансплантации печени.

### **Осложнения портальной гипертензии.**

При кровотечениях из ВРВП лучшим методом лечения является склеротерапия или эндоскопическое лигирование вен.

**Трансплантация печени** считается средством выбора для больных с конечной стадией ПСХ. Выживаемость в течение года составляет 90%, в течение 5 лет - 75%. При наличии в анамнезе операций на желчных путях трансплантацию печени выполнить труднее, увеличивается также частота посттрансплантационных осложнений.

У 15-20% больных после трансплантации отмечается рецидив ПСХ.