

ПЕРВИННИЙ СКЛЕРОЗУЮЧИЙ ХОЛАНГІТ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

І.М. СКРИПНИК, д.м.н., професор,
завідувач кафедри післядипломної освіти лікарів-терапевтів
Вищій державній навчальній заклад України «Українська медична
стоматологічна академія», м. Полтава

Первинний склерозуючий холангіт (ПСХ) (склерозуючий холангіт, сімейний великовогнищевий фібросклероз) — хронічне холестатичне захворювання, що характеризується негнійним деструктивним запаленням (автоімунне захворювання); склерозом внутрішньо- й позапечінкових жовчних проток із тенденцією до прогресування; у термінальній стадії — розвитком біліарного цирозу, портальної гіпертензії й передчасної смерті від печінкової недостатності.

Епідеміологія

Вірогідні дані про поширеність ПСХ відсутні. Частота ПСХ у хворих на неспецифічний виразковий коліт (НВК) складає 2,4–5,6 % [12]. Поширеність ПСХ у Швеції — 6,3 на 100 тис. населення [13].

ПСХ у 50–70 % випадків пов'язаний із запальними захворюваннями кишечника (НВК, хворобою Крона). ПСХ також асоціюється з різноманітними автоімунними станами (тиреодит Риделя, тимома, системний червоний вовчак, вузликовий періартеріт, ревматоїдний артрит, системна склеродермія), целіакією, бронхоекстатичною хворобою, муковісцидозом. У 25–30 % випадків він перебігає ізольовано.

Етіологія і патогенез

Етіологія ПСХ невідома. Потенційні етіологічні фактори — бактеріальні й вірусні інфекції, генетична схильність.

1. *Сімейна і генетична схильність.* Установлений взаємозв'язок із гаплогіпами HLA — B8 (60–80 %), DR3 (25–70 %), DRW52 (100 %). У HLA DR3-позитивних хворих на НВК імовірність ПСХ збільшується в 10 разів.

2. *Імунні механізми:* лімфоцитарна інфільтрація; автоантитіла; підвищення рівня IgM, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК).

3. *Клітинний механізм.* При ПСХ біліарні епітеліальні клітини експресують HLA II класу. Кількість CD4⁺-клітин у запальних інфільтратах портальних трактів знижена порівняно з ПБЦ і автоімунним гепатитом I-го типу.

4. *Гуморальний імунітет:* гіпер-γ-глобулінемія з переважанням IgM;

підвищений титр автоантитіл (ANA, SMA, перинуклеарних антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (p-ANCA) — патогномонічного маркера, антирибосомальних p-антитіл — ARP); підвищення концентрації ЦІК у сироватці крові та жовчі; активація системи комплементу.

Морфологічна картина

Фіброзуюче запалення в загальній жовчній протоці, печінковій та внутрішньопечінкових протоках призводить до стенозування, зменшення діаметра та потовщення стінок, появи тубулярного та мішкоподібного розширення внутрішньопечінкових проток, їх трансформації у фіброзні тяжі навіть до повного зникнення. На ранніх стадіях розвивається склерозуючий холангіт і перихолангіт дрібних внутрішньопечінкових проток.

Гістологічні стадії ПСХ

I — портальна. Портальний гепатит і/або перидуктальний фіброз, запальна інфільтрація жовчних проток у межах портальних трактів.

II — перипортальна. Поширеність фіброзу й запальної інфільтрації в перипортальному напрямку, можливі ступінчасті некрози.

III — септальна. Проліферація жовчних проток, формування септального фіброзу в паренхімі печінки, виражені зміни жовчних проток, їх зникнення і/або мостоподібні некрози.

IV — біліарний цироз печінки.

Клінічна картина

Хворіють на ПСХ переважно особи чоловічої статі (понад 60 % випадків), середній вік 41 ± 14 років. Початок захворювання безсимптомний, поступовий. Перші прояви у хворих на НВК характеризуються підвищенням активності гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) та лужної фосфатази (ЛФ) сироватки крові. Іноді наявний слабо або помірно виражений цитолітичний синдром [3].

При безсимптомному перебігу ПСХ можливе прогресування захворювання з розвитком цирозу печінки й портальної гіпертензії без ознак холестазу.

Іноді захворювання дебютує ознаками холангіту (гарячка, епізоди вираженого болювого абдомінального синдрому, втомлюваність, зменшення маси тіла, шкіряний свербіж). У розгорнутій стадії ПСХ розвивається інтермітуюча або прогресуюча холестатична жовтяниця [11].

Об'єктивно визначаються жовтяниця, гепатомегалія (50–75 %), спленомегалія, менш характерні гіперпігментація і ксантоматоз. Ці симптоми на два роки випереджають встановлення заключного діагнозу. За умов поєднання ПСХ із захворюваннями кишечника симптоми останніх доповнюють клінічну картину: переважно тотальне ураження товстої кишки й відносно м'який перебіг. Відсутня кореляція між тяжкістю ураження печінки й кишечника [4, 6].

Лабораторна діагностика

1. Підвищення активності ферментів холестази (ГГТП і ЛФ) — перший показник гепатобіліарних порушень, що найбільш часто зустрічається. Проте інколи за наявності клінічної симптоматики ПСХ активність ЛФ у межах норми [1].

2. За умов незначного підвищення активності ГГТП і нормальних значень ЛФ доцільно визначення активності лейцинамінопептидази (ЛАП).

3. Підвищення активності АлАТ і АсАТ (цитолітичний синдром) у 90 % випадків. Зокрема, активність АлАТ значно перевищує активність АсАТ.

4. Незначна гіпербілірубінемія і підвищення рівня IgM.

5. Антимітохондріальні антитіла (АМА) визначаються у низьких титрах (до 5 % випадків), антитіла до гладкої мускулатури (11 % випадків).

6. Підвищення рівня ЦІК (70 % випадків).

7. Перинуклеарні антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла виявляються у 65 % випадків. За умов ізольованого перебігу ПСХ (без НВК) p-ANCA виявляється у 40 % випадків. Діагностується p-ANCA при автоімунному гепатиті I-го типу у 25 % здорових родичів пацієнтів із ПСХ (навіть за умов відсутності p-ANCA у хворого).

Субстратом p-ANCA у хворих на ПСХ є IgG₁ і IgG₃; а хворих на автоімунний гепатит — IgG₁.

Діагностичні критерії ПСХ наведені у табл. 1 [5].

Інструментальні методи дослідження

1. Ультрасонографічно визначається потовщення стінок жовчних проток.

Таблиця 1. Критерії діагностики ПСХ (С.Д. Подимова, 2004)

Ознаки	Критерії, що підтверджують	Критерії, що виключають
Клінічні	Підтверджені запальні захворювання кишечника Холестаза Гепатомегалія	Імунодефіцитний синдром Травма або ішемія
Лабораторні	Підвищення активності лужної фосфатази, ГТП, лейцинамінопептидази, АлАТ, АсАТ, умісту білірубину	Токсична жовтяниця Імунодефіцитний синдром
Холангіографія	Дифузний склероз позапечінкових жовчних проток із запаленням внутрішньопечінкових проток або без нього Нормальні дрібні жовчні протоки	Холедохолітиаз Спадкові аномалії
Серологічні	Наявність р-ANCA	Високі титри ANA
Гістологічні	Проліферація жовчних проток Перидуктальне запалення Перидуктальний фіброз Дуктопенія Облітеруючий фіброзуючий холангіт	

2. Методом комп'ютерної томографії визначаються мінімально розширені ділянки на протязі жовчних проток (схожість змін при дифузній холангіокарциномі).

3. Методом вибору серед інструментальних методів є ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ). Множинні структури, що поширюються на внутрішньо- й позапечінкові ходи, рівномірно розподілені, короткі й кільцеподібні, які чергуються з ділянками нормальних або злегка дилатованих проток — симптом намиста, або чоток. Контрастування лише центральних гілок і «збіднення» малюнка дрібних проток — ознака прогресування склерозу. У 20 % випадків уражуються лише позапечінкові або лише внутрішньопечінкові протоки. При ураженні дрібних проток відсутні зміни на холангіограмах.

4. Магнітно-резонансна холангіографія використовується на II–III, III–IV стадіях ПСХ. Полегшує вірогідну оцінку внутрішньо- й позапечінкових жовчних ходів і доповнює дані ЕРХПГ.

Для встановлення діагнозу ПСХ необхідно виключити спадкові аномалії, холедохолітиаз, первинну операційну травму й малігнізацію, що можуть бути причиною розвитку стриктур [10].

Діагностичний алгоритм ПСХ наведений у табл. 2.

Диференціальну діагностику ПСХ необхідно проводити з холангіокарциномою, вторинним склерозуючим холангітом, первинним біліарним цирозом печінки (ПБЦ).

У хворих на холангіокарциному значно розширюються жовчні протоки, спостерігається прогресуюча облітерація на серії холангіограм (для уточнення діагнозу рекомендується біопсія печінки).

Вторинний склерозуючий холангіт як наслідок бактеріальної інфекції виникає на фоні механічного перешкоджання відтоку жовчі (камені, стриктури). Розширення жовчної протоки відзначається проксимальніше місця перешкоджання.

На ПБЦ хворіють переважно жінки середнього віку з клініко-біохімічним синдромом холестаза за наявності ан-

тимітохондріальних антитіл у високому титрі. У біоптатах печінки хворих на ПБЦ переважають зміни дрібних жовчних проток, а при ПСХ — фіброзно-облітеруючий холангіт більш великих проток.

Ускладнення

За умов типового перебігу ПСХ простежується розвиток специфічних ускладнень:

1. Бактеріальний холангіт (15–35 %) характеризується болем у правому підребер'ї, жовтяницею, гарячкою, які виникають після операцій накладання печінково-кишкових анастомозів або на фоні інших ускладнень (камені, пухлини жовчних проток), що нечасто спостерігається при звичайному перебігу ПСХ.

2. Холедохолітиаз (22–56 %) за відсутності каменів у жовчному міхурі, що є наслідком вторинного стазу жовчі, зумовленого склеротичним процесом.

3. Хронічний панкреатит (20–23 %) розвивається на фоні склерозу панкреатичної протоки на фоні виражених стриктур.

4. Холангіокарцинома (6–18 %). Позитивні онкомаркери СА 19-9 і РЕА (у 86 % випадків). Протипоказана трансплантація печінки, виживаність — 12 міс.

Перебіг

Середня тривалість життя від часу встановлення діагнозу складає 5–17 років. У 60–70 % хворих із безсимптомним перебігом захворювання симптоми з'являються впродовж 7 років. У 1/3 хворих розвивається печінково-клітинна недостатність.

Прогноз гірший за умов ураження позапечінкових жовчних проток, ніж при ураженні лише внутрішньопечінкових. При НВК наявність ПСХ збільшує ризик дисплазії і розвитку коло ректального раку.

При гаплотипі HLA DR4 — швидке прогресування захворювання з розвитком термінальної стадії у молодому віці.

Лікування

1. Дієта. За наявності стеатореї обмежують приймання нейтральних жирів до 40 г/добу. Додатковим джерелом жирів можуть служити тригліцериди із середньою довжиною ланцюга до 40 г/добу у вигляді емульсії (молочного коктейлю), які добре перетравлюються і всмоктуються у вигляді вільних жирних кислот навіть за відсутності жовчних кислот у кишечнику.

Доцільно вживати знежирене молоко як джерело кальцію.

Таблиця 2. Діагностичний алгоритм ПСХ (С.Д. Подимова, 2004)

Дані, що дозволять запідозрити ПСХ	Обов'язкові дані	Додаткові дані
— Суб'єктивний дискомфорт — чоловіки 20–45 років — не палать — асоціація з хронічними запальними захворюваннями кишечника — підвищення активності АлАТ, АсАТ — гепато- і спленомегалія	— Хронічний холестаза — р-ANCA (+) — ЕРХПГ/МРТ — біопсія печінки	1. Лабораторні: — ↑білірубін — ↑IgM * — HLA-гаплотипи — ANA (+), SMA (+) — ↑Cu ²⁺ — ↓холінестераза — ↑γ-глобулін — ↑СРБ — ↑Hb — ↑еозинофіли 2. Комп'ютерна томографія, сонографія

Введення жиророзчинних вітамінів:

— перорально: К (10 мг/добу), А (25 000 МО/добу), D (400–4000 МО/добу);

— парентерально (внутрішньом'язово): К (10 мг 1 раз на місяць), А (100 000 МО 3 рази на місяць), D (100 000 МО 1 раз на місяць).

2. Холестирамін — іонообмінна смола, зв'язує солі жовчних кислот у просвіті кишечника і видаляє їх із калом, зменшуючи свербіж шкіри. Приймають по 4 г (1 пакетик) 3 рази на добу перед прийманням їжі. Підтримуюча доза 12 г/добу. Доцільно призначати препарат у мінімальних ефективних дозах, оскільки він погіршує всмоктування кальцію, жиророзчинних вітамінів і ліків, які беруть участь в ентєрогепатичній циркуляції [9].

3. Урсодезоксіхіолева кислота в дозі 15–20 мг/кг на добу зменшує свербіж шкіри внаслідок холеретичної дії або зменшення утворення токсичних жовчних кислот [2, 7].

4. Антигістамінні засоби, фенобарбітал з метою досягнення седативної дії.

5. Рифампіцин (300–450 мг/добу) призначають упродовж 5–7 днів задля інгібіції захоплення жовчних кислот.

6. При рефрактерному свербіжі, що поєднується з гіперхолестеролемією і ксантоматозною невротією, призначають плазмаферез та ультрафіолетове опромінення по 9–12 хвилин щодня.

7. Хірургічне втручання — бужування гепатохоледоху із накладанням Т-подібного дренажу за умов значної стриктури жовчних проток. Застосовують білатеральну гепатикоєюностомію [8].

8. Трансплантація печінки — єдиний ефективний метод лікування ПСХ. За даними центрів трансплантації, у хворих на ПСХ річна виживаність після пересадки печінки складає 71–89 %, 2-річна — 83 %, 5-річна — 66–72 %.

Показання для трансплантації у хворих на ПСХ:

— персистуюча жовтяниця (з підвищенням рівня білірубіну більше ніж у 5 разів порівняно з нормою);

— цироз печінки;

— рецидивуючий бактеріальний холангіт, не контрольований антибіотиками.

Рання післятрансплантаційна виживаність залежить від термінів виконання операції й у 2 рази вища у хворих, які не потребують інтенсивного нагляду перед втручанням. Важливою проблемою, пов'язаною з пересадкою печінки у хворих на ПСХ, є розвиток стриктур жовчних проток у пересадженому органі (16 %), що зумовлено ішемією проток внаслідок хронічного відторгнення або рецидивом захворювання.

Література

1. Битти А.Д. Диагностические тесты в гастроэнтерологии: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1995. — 224 с.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: М-Вести, 2002. — 416 с.
3. Дегтярева И.И. Клиническая гастроэнтерология. — М.: Междун. информ. агентство, 2004. — 616 с.
4. Мак-Нелли П.Р. Секреты гастроэнтерологии: Пер. с англ. — М.:

БИНОМ; СПб.: Невский диалект, 1998. — 1023 с.

5. Подымова С.Д. Первичный склерозирующий холангит // Рос. журн. гастроэнтер., гепатол. и колопроктологии. — 2004. — Т. 14, № 2. — С. 46–52.

6. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. — 4-е изд. — М.: Медицина, 2007. — 705 с.

7. Скрипник І.М. Гепатопротектори: сучасні підходи до призначення і тактика їх вибору при хронічних дифузних захворюваннях печінки // Нова медицина. — 2004. — № 6. — С. 32–35.

8. Скрипник І.М., Мельник Т.В., Потяженко М.М. Клінічна гепатологія. — Полтава: Дивосвіт, 2007. — 424 с.

9. Швец Н.И., Скрыпник И.Н., Бенца Т.М. Фармакотерапия заболеваний пищеварительной системы в практике терапевта. — К., 2007. — 645 с.

10. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. — М.: Гэотар-Медиа, 2002. — 864 с.

11. Kuntz L., Kuntz H.-D. Hepatology. Principles and practice. — Berlin: Springer-Verlag, 2002. — P. 56–59.

12. Olsson R., Danielsson A., Jarnerot G. et al. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis // Gastroenterology. — 1991. — Vol. 100. — P. 1319–1323.

13. Vierling J.M. Hepatobiliary disease in patients with inflammatory bowel disease // Inflammatory bowel disease / Ed. by S. Targan, S. Shamahan. — Baltimore: Williams&Wilkins, 1994. — 654 p. □