

Е.В. Зигало, к.м.н., ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпропетровськ

Оптимізація діагностики та лікування дисфункцій біліарного тракту

Продовження. Початок на стор. 26.

Як представлено на рисунку, до лікування у всіх досліджуваних хворих відзначалося зниження вмісту холевой кислоти та фосфоліпідів і збільшення вмісту холестерину в міхуровій жовчі. У динаміці лікування Енерлівом у 93,8% пацієнтів спостерігалися вірогідно позитивні зміни складу жовчі, а саме:

– збільшення вмісту холевой кислоти у міхуровій жовчі до $18,4 \pm 1,0$ ммоль/л у 88,9% хворих ($p < 0,05$);

– збільшення концентрації фосфоліпідів у міхуровій жовчі до $2,4 \pm 0,3$ ммоль/л у 86,7% хворих ($p < 0,05$);

– зниження вмісту холестерину в міхуровій жовчі до $1,5 \pm 0,2$ ммоль/л у 84,5% хворих ($p < 0,05$);

– у 6,2% пацієнтів відзначено нормалізацію показників вмісту холевой кислоти, фосфоліпідів і холестерину.

Таким чином, встановлено позитивний вплив препарату Енерлів стосовно зниження літогенності жовчі.

Висновки

Враховуючи те, що Енерлів впливає на моторну функцію ЖМ стосовно активізації його скорочувальної функції й усуває спазм СфО та сфінктера Люткенса, його слід призначати хворим на ХХ з біліарною дисфункцією у вигляді застійного жовчного міхура та спазму СфО як лікувальний і профілактичний засіб щодо усунення подальшого розвитку жовчнокам'яної хвороби.

Внаслідок того що лікування Енерлівом сприяє зменшенню концентрації холестерину та збільшенню концентрації жовчних кислот і фосфоліпідів у жовчі, що усуває її літогенність, препарат доцільно призначати хворим з будь-якою патологією організму на фоні визначеної біліарної дисфункції.

Література

- Галкин В.А. Современные методы диагностики дискинезий желчного пузыря и некалькулезного холецистита // Тер. архив. – 2001. – № 8. С. 37-38.
- Ильченко А.А. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта // Consilium-medicum. – 2002. – Вып. 1, приложение. – С. 20-23.
- Яковенко Э.П. Нарушения механизмов желчеобразования и методы их коррекции // Consilium-medicum. Экстра – выпуск. – 2003. – С. 3-6.
- Хворостинка В.Н., Вовк К.В. Нарушение желчеобразования и желчевыделения у больных хроническим бескаменным холециститом с сопутствующей гипокинетической дискинезией желчного пузыря // Украинский терапевтический журнал, 2004. – № 4. – С. 39-45.
- Билиарный сладж: нерешенные вопросы / С.Н. Мехтиев, В.Б. Гриневич, Ю.А. Кравчук, Р.Н. Богданов // Лечащий врач, 2005. – № 3. – С. 14-22.
- Пиманов С.И., Силивончик Н.Н. Римский III консенсус: избранные разделы и комментарии: Пособие для врачей. – Витебск, 2006.
- Полунина Т.Е., Полунина Е.В. Хронический холецистит // Лечащий врач. – 2004. – № 4. – С. 40-44.
- Ветшев П.С. Желчнокаменная болезнь и холецистит // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2005. – № 1. – С. 16-23.
- Кой С.В., Секжима Дж.Г., Ли С.П. Желчный осадок // Междунар. журн. мед. практики. – 2000. – № 10. – С. 38-48.
- Kim D.Y., Myung S.J., Camilleri M. Novel testing of human gastric motor and sensory functions: rationale, methods, and potential applications in clinical practice // Am J Gastroenterol. – 2000. – V. 95, № 12. – P. 3365-73.
- Shaffer E.A. Control of gall – bladder motor function // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2000. – Vol. 14, Suppl. 2. – P. 2-8.

К.А. Просоленко, к.м.н., ГУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», г. Харків

Первичный склерозирующий холангит: современное состояние проблемы

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) является редким, тяжелым, хроническим холестатическим заболеванием печени, которое характеризуется воспалением, облитерацией и фиброзом внутри- и внепеченочных желчных протоков, развитием билиарного цирроза, портальной гипертензии и печеночной недостаточности.

Эпидемиология

Распространенность составляет приблизительно 1-6 на 100 тыс. населения. Чаще встречается в Северной Европе и США, реже – на юге Европы. Соотношение мужчин и женщин – 2:1. Имеется прямая выраженная корреляционная связь между ПСХ и хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (ХВЗК): частота ПСХ при ХВЗК составляет 2,4-7,5%, а ХВЗК при ПСХ – 21-98%. В США на долю ПСХ приходится 5% случаев всех проводимых трансплантаций печени.

Этиология

Этиология заболевания не известна. Существует множество гипотез развития заболевания, но пока не существует той, которая объясняла бы все его клинические и гистологические проявления.

К основным возможным этиологическим факторам относятся:

- портальная бактериемия;
- портальная эндотоксемия;
- абсорбция кишечных токсинов;
- токсичные желчные кислоты (в первую очередь литохолиевая);
- накопление и токсическое воздействие меди;
- вирусная инфекция: реовирус 3-го типа, цитомегаловирус, ретровирусы;
- ишемическое повреждение (закупорка воротной вены или печеночной артерии);
- иммунологические факторы.

ПСХ тесно связан с ХВЗК: у 65-86% больных ПСХ имеется язвенный колит, однако среди лиц, страдающих язвенным колитом, ПСХ развивается лишь в 2-6% случаев. У больных с ХВЗК вследствие повышенной проницаемости слизистой оболочки в воротную вену, а затем и в печень могут попадать эндотоксины (липополисахариды), что способствует повышенной экспрессии в большей степени провоспалительного пула цитокинов. Предполагается, что это может способствовать развитию перихолангита. Однако убедительных

доказательств в пользу участия указанного механизма действия эндотоксинов в этиологии и патогенезе ПСХ получить не удалось.

Серологические исследования (Minuk, 1987; Mason, 1991) указывают на то, что в качестве этиологического фактора ПСХ может рассматриваться вирусная инфекция (реовирус 3-го типа, цитомегаловирус, ретровирусы). Однако в большинстве случаев фиксируется низкий титр антител к этим вирусам, что ставит под сомнение эту гипотезу. По данным ряда авторов (Boden, 1959; Jacob, 1977), у больных с ХВЗК может отмечаться возникновение портальной бактериемии с последующим развитием очагов отсева инфекции в ткани печени. Однако эти данные не получили своего подтверждения. Кроме того, антибиотикотерапия не приводит к улучшению течения ПСХ, а колэктомия не способна предотвратить прогрессирование поражения печени.

Наиболее популярной (хотя не окончательно доказанной) является точка зрения о связи возникновения и прогрессирования ПСХ с нарушениями иммунной регуляции (Mitchell, 1997; Moloney, 1996; U. Leuschner, 2005).

Патогенез

Современная концепция патогенеза ПСХ основывается на ведущей роли иммунных нарушений. После открытия в начале 1980-х годов связи между ПСХ и определенными человеческими лейкоцитарными антигенами (HLA) – HLA-B8, HLA-DR3 многочисленные исследования сконцентрированы на изучении возможной роли генетических и иммунных факторов. В связи с тем что ряд аутоиммунных заболеваний (сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный гепатит) связан с HLA-B8/DR3, возникло предположение о ПСХ как аутоиммунном заболевании. Несомненно, что в регуляцию иммунного ответа вовлечены молекулы HLA. Обнаружена (Overlup и соавт.) взаимосвязь с HLA-A1, -B8, -DR3, достоверная связь с аллелем DRB1*1301 и гаплотипами DRB1*1301 и DQA1*0103. Однако



К.А. Просоленко

не подтвердились первоначальные данные о том, что DR4 может иметь некоторое защитное действие против развития ПСХ, а также что HLA-DRw52a является основным аллелем для ПСХ.

Хорошо изучены нарушения клеточного иммунитета, обнаруженные при ПСХ. Схематично клеточные механизмы иммуноопосредованного поражения структур печени, формирования холестаза, фиброза и в итоге цирроза печени представлены на рисунке 1.

Признано, что на ранних стадиях болезни популяции Т- и В-клеток периферической крови соответствуют норме. По мере прогрессирования заболевания уменьшается количество CD8⁺-лимфоцитов. Все исследователи едины в том, что портальные инфильтраты состоят преимущественно из CD4⁺-Т-клеток, а В-клеточные инфильтраты встречаются редко. Функциональное значение этих инфильтратов все еще обсуждается.

Происходит активация Т-клеток. Эффекторная фаза клеточного ответа также усиливается, о чем говорит расширение популяции внутрипеченочных цитокинов. Учитывая что Т-клетки тесно связаны с билиарным эпителием, который может aberrантно экспрессировать HLA-DR, ряд исследователей считают, что билиарный эпителий может содержать антиген для CD4⁺-Т-клеток и, таким образом, инициировать иммунный ответ.

Описан ряд нарушений гуморального иммунитета при ПСХ, хотя многие из них не связаны непосредственно с ПСХ, а обусловлены холестазом или циррозом (табл. 1). Выявляемое при ПСХ повышенное содержание циркулирующих иммунных комплексов определяется и при других болезнях печени. Нет доказательств активации системы комплемента в печени. У 26-85% больных ПСХ как с ХВЗК, так и без них в сыворотке крови обнаруживаются перинуклеарные антинейтрофильные антитела (p-ANCA), которые вряд ли играют роль в патогенезе ПСХ. Связь между антителами и клиникой или ответом на терапию отсутствует.

Таблица 1. Иммунологические нарушения при ПСХ

<p>Гуморальный иммунитет</p> <ul style="list-style-type: none"> • Увеличение циркулирующих иммунных комплексов • Увеличение уровня иммуноглобулинов и низкие титры ANA/SMA, ANCA
<p>Клеточный иммунитет</p> <ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение циркулирующих периферических CD8⁺-Т-клеток • Портальный Т-клеточный инфильтрат • Увеличение количества активированных и Т-клеток памяти • Увеличение числа Т-клеток • Аберрантная экспрессия HLA-DR на клетках билиарного эпителия • Козэкспрессия CD80 и HLA-DR на клетках билиарного эпителия • Увеличение циркулирующих и мембраносвязанных адгезивных молекул
<p>Иммунные эффекторный механизмы</p> <ul style="list-style-type: none"> • Увеличение экспрессии цитокинов в печени
<p>Иммуногенетические механизмы</p> <ul style="list-style-type: none"> • HLA-взаимосвязи
<p>Примечание: ANA – антинуклеарные антитела, SMA – антитела к гладкой мускулатуре, ANCA – антинейтрофильные антитела</p>



Рис. 1. Схема патогенеза ПСХ

ЖП – желчные протоки, ЭКЖП – эпителиальные клетки желчных протоков.

Имеются убедительные доказательства того, что иммунные механизмы вовлечены в патогенез ПСХ, но невозможно определить, что запускает эти механизмы — нарушения внутри иммунной системы или экзогенные агенты. Несмотря на то что при ПСХ отсутствуют патогномичные для данного заболевания аутоантитела, а иммуносупрессивная терапия оказывается малоэффективной, ассоциация с HLA-антигенами, появление в ткани печени иммунокомпетентных клеток, а также сопутствующие аутоиммунные синдромы позволяют расценивать ПСХ как аутоиммунное заболевание печени.

По мере прогрессирования заболевания количество функционирующих желчных протоков уменьшается, повреждается паренхима печени, развивается фиброз и цирроз. В конечной стадии заболевания у больных с билиарным циррозом печени и портальной гипертензией возникают такие же осложнения, как и при других холестатических заболеваниях печени.

Клиника

Заболевание чаще всего клинически манифестирует в возрасте от 25 до 50 лет. ПСХ может встречаться и у детей (в отличие от первичного билиарного цирроза — ПБЦ).

Клиническая картина ПСХ характеризуется значительной вариабельностью, обусловленной наличием или отсутствием осложнений, связанных с поражением желчных протоков. Ряд авторов выделяют бессимптомное (у 10% к моменту установления диагноза) и клинически манифестное течение. Отмечается, что пациенты без симптомов моложе и имеют менее выраженные изменения биохимических маркеров заболевания. Однако такое деление является условным, в связи с тем что у таких больных в большинстве случаев рано или поздно развивается симптоматика.

Частым симптомом ПСХ является кожный зуд, сопровождаемый расчесами и приводящий к значительному ухудшению качества жизни больных. Примерно у 15% пациентов к моменту постановки диагноза отмечаются боли в области правого подреберья, наблюдаются приступы рецидивирующей лихорадки с ознобами, потеря массы тела до кахексии, рецидивирующая желтуха (табл. 2).

Симптом	Частота проявления, %
Зуд	10-70
Потеря массы тела, анорексия	25-80
Рецидивирующая желтуха	25-75
Лихорадка, ознобы	20-30
Отсутствие клинических симптомов	7-50

С увеличением возраста пациентов и продолжительности заболевания частота желчно-каменной болезни (ЖКБ) составляет 40-60%. У 27% больных ПСХ с сопутствующей ЖКБ конкременты обнаруживают одновременно в желчном пузыре и желчных протоках, у 32% пациентов — только в желчном пузыре, у 41% больных — только в желчных протоках. Стриктуры желчных протоков и ЖКБ часто ведут к развитию восходящего, в большинстве случаев рецидивирующего бактериального холангита, протекающего с приступами желчной колики, лихорадкой с ознобами, желтухой (триада Шарко).

При ПСХ может возникнуть стеаторея с потерей жирорастворимых витаминов А, Д, Е и витамина К. Данные клинические проявления, как и при ПБЦ, возникают в результате холестаза, реже вследствие сухого синдрома. Дефицит витамина А обнаруживается в 80% случаев с развернутой картиной ПСХ, дефицит витамина Д и Е — в 50% (табл. 3).

Таблица 3. Клинические проявления и осложнения ПСХ, связанные с поражением желчных протоков

Обусловленные холестазом
• Зуд
• Стеаторея
• Дефицит витаминов
• Остеопороз
Обусловленные стриктурами желчных протоков
• Билиарный сладж
• Холестисто- и холедохолитиаз
• Прогрессирующий холестаз
• Бактериальный холангит
Обусловленные холангитом
• Стенозы и стриктуры
• Холангиоцеллюлярная карцинома

Как и при других аутоиммунных заболеваниях печени, при ПСХ наблюдаются иммунозависимые поражения. Среди них преобладают ХВЗК. Заболевания кишечника часто протекают бес- или малосимптомно и могут диагностироваться только при гистологическом исследовании. Риск развития колоректального рака у таких пациентов повышен. Частота его возникновения коррелирует со стажем ПСХ. Считают, что у больных ПСХ с язвенным колитом риск развития карциномы выше, чем у больных с изолированным язвенным колитом. Чаще развивается рак правых отделов кишечника, что, возможно, связано с канцерогенным влиянием желчных кислот. Риск развития рака не снижается на фоне приема урсодезокси-холевой кислоты (УДХК), а риск развития рака толстой кишки или дисплазии сохраняется даже после трансплантации печени.

При ПСХ чаще, чем в популяции, встречаются различные иммунные синдромы: синдром Шегрена, аутоиммунная гемолитическая анемия, диссеминированный васкулит, заболевания щитовидной железы, целиакия, лимфогранулематоз и др.

Остеопороз при ПСХ встречается с той же частотой и выраженностью, что и при ПБЦ. Ежегодная потеря плотности костной ткани у больных ПСХ примерно вдвое превышает таковую у лиц контрольной группы соответствующего пола и возраста. Остеопения может наблюдаться уже в раннем детском возрасте. Она быстро прогрессирует и коррелирует с активностью воспалительных изменений в печени. Недостаточное питание и задержка роста приводят у детей и подростков к более выраженным проявлениям остеопении, чем у взрослых.

Важную диагностическую и терапевтическую проблему представляет холангиоцеллюлярная карцинома (ХЦК), хотя у больных ПСХ наряду с ней встречаются также гепатоцеллюлярная карцинома и рак желчного пузыря. Частота ХЦК при ПСХ составляет около 8%. По мере увеличения продолжительности заболевания риск возникновения ХЦК возрастает до 10%. ХЦК возникает у больных ПСХ не только на стадии цирроза печени, но и в прецирротическую стадию заболевания. Риск развития ХЦК возрастает у курящих пациентов.

Остальные опухоли печени и билиарного тракта встречаются значительно реже.

Диагностика

При лабораторном исследовании у пациентов с ранними стадиями ПСХ обнаруживается повышение уровня ферментов холестаза (щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы) при умеренном повышении активности трансаминаз. На стадии цирроза печени наблюдается снижение уровня сывороточного альбумина, факторов свертывания крови и холинэстеразы, повышается содержание гаммаглобулинов. Уровень билирубина в сыворотке колеблется соответственно рецидивирующему течению заболевания. Кроме того, он зависит от наличия или отсутствия сопутствующей ЖКБ.

При ПСХ обнаруживается большое количество различных органоспецифических аутоантител. Антиядерные антитела и антитела к гладкой мускулатуре обнаруживаются у 30-60% пациентов с ПСХ, при этом характерно отсутствие антител к митохондриальным антигенам (АМА). Лишь у 5% больных они могут обнаруживаться в низком титре. Антитела р-ANCA считаются достаточно надежным, хотя и не абсолютным маркером ПСХ. Они выявляются в 30-90% случаев, причем одинаково часто у больных с сопутствующим язвенным колитом и у пациентов без него. Следует отметить, что эти антитела также обнаруживаются и у больных язвенным колитом без ПСХ, пациентов с ПБЦ и аутоиммунным гепатитом. Выделяют три различных подтипа р-ANCA:

- цитоплазматические антинейтрофильные антитела (с-ANCA);
- классические р-ANCA;
- атипичные р-ANCA.

Выявление антител с-ANCA имеет прогностическое значение при системных васкулитах, особенно гранулематозе Вегенера (обнаруживаются у 80-95% больных). Атипичные р-ANCA, по-видимому, ассоциированы с тяжелым течением ПСХ. Наличие антикардиолипиновых антител (они выявляются у 60-65% больных) коррелирует с гистологической стадией заболевания. Эти антитела играют роль в прогрессировании ПСХ, а не в его возникновении. Клиническое значение обнаружения органоспецифических аутоантител незначительно.

Важнейшей проблемой в курации пациентов с ПСХ является своевременное выявление ХЦК. Опухолевые маркеры характерны для далеко зашедших форм ХЦК, но не позволяют распознать ее ранние стадии. Чувствительность и специфичность изолированного выявления канцеро-эмбрионального антигена (СЕА) и ракового антигена (СА) 19-9 в обнаружении ХЦК оказываются низкими. Комбинированная оценка СА 19-9 и СЕА по формуле: СА 19-9 + (СЕАх40) увеличивает чувствительность до 88%, если полученные результаты превышают 400. Исследование четырех опухолевых маркеров (СЕА, СА 50, СА 19-9 и СА 242) не повышает точность диагностики ХЦК.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) является золотым стандартом в диагностике ПСХ. У 80% больных при ЭРХПГ выявляются изменения внутри- и внепеченочных желчных протоков, у 10-20% пациентов — только внутрипеченочных, а менее чем у 5% больных — только внепеченочных. У 10-20% пациентов обнаруживаются изменения желчного пузыря и пузырного протока. Преимущество ЭРХПГ в диагностике опухолей заключается в возможности проведения щеточной цитологии со взятием материала из подозрительных участков протоков, а также непосредственной биопсии.

Важное значение в диагностике ПСХ имеет компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная холангиография (МРХ). Чувствительность последнего метода составляет около 90%. Сочетанное применение ЭРХПГ и МРХ повышает точность распознавания ПСХ до 97% (рис. 2). К преимуществам МРХ относятся неинвазивность, высокая информативность в оценке состояния печени и селезенки,

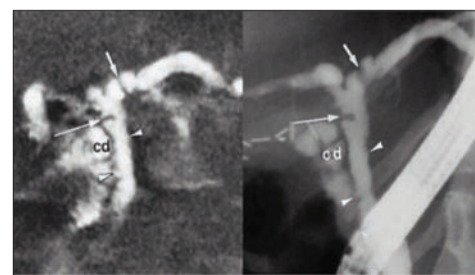


Рис. 2. МРХ (слева) и рентгенограмма, полученная при ЭРХПГ (справа) у пациента с ПСХ (по A.S. Fulcher, 2000)

распознавании увеличенных лимфоузлов и выявлении асцита. Кроме того, МРХ может применяться, если проведение ЭРХПГ противопоказано. Технические возможности МРХ постоянно расширяются, и, по-видимому, в перспективе она может применяться в сочетании с чрескожной биопсией.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов гепатобилиарной системы у больных с далеко зашедшими стадиями ПСХ позволяет выявлять утолщенные стенки желчных протоков, дилатированные и стенозированные участки желчных протоков, увеличение перигепатических лимфатических узлов, желчные конкременты и билиарный сладж. Чувствительность и специфичность ультразвукового метода исследования в диагностике ХЦК не высоки.

У больных с ПСХ показано повторное проведение колоноскопии. Это обусловлено высокой частотой сопутствующего язвенного колита, склонностью его к бес- и малосимптомному течению и высоким риском развития колоректального рака. Риск возникновения колоректального рака сохраняется и после трансплантации печени, поэтому пациентам необходимо ежегодное проведение колоноскопии.

Необходимо отметить, что все описанные выше методы исследования в большинстве случаев не позволяют диагностировать ПСХ и сопутствующие ему внепеченочные осложнения на ранней стадии заболевания. Типичные клинические симптомы и данные объективного исследования (характерную картину при ЭРХПГ) можно наблюдать лишь при выраженных изменениях желчных протоков, которые появляются уже при далеко зашедших стадиях заболевания с развитием на фоне воспаления процессов рубцевания. Диагностировать ХЦК у больных ПСХ бывает очень трудно. Опухоль обнаруживается случайно и, как правило, уже на достаточно поздних стадиях.

Биопсия печени может подтвердить диагноз ПСХ, хотя она не является методом выбора в диагностике. Однако она играет важную роль у больных с ХВЗК, у которых обнаруживаются минимальные биохимические изменения, характерные для холестаза. Гистологическими изменениями, специфичными для ПСХ, считаются склерозирование и облитерация внутри- и внепеченочных желчных протоков тяжкими соединительной ткани по типу «луковичной шелухи» (рис. 3).

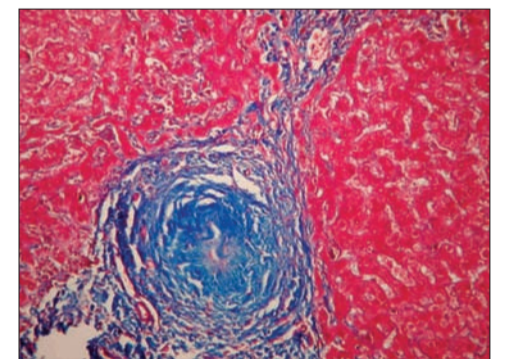


Рис. 3. Гистологическая картина ПСХ (специфические изменения)

В средней части рисунка виден пучок соединительнотканых волокон в виде «луковичной шелухи», в центре которого находится желчный проток (трихромное окрашивание по Массону, увеличение в 100 раз).

Все другие гистологические изменения являются неспецифичными и напоминают изменения при ПБЦ (рис. 4), но без негнойной деструкции эпителия желчных протоков. На I стадии поражаются только мелкие желчные протоки. Поражение крупных протоков происходит на протяжении II стадии. В ряде случаев крупные протоки не поражаются и заболевание протекает без их типичных изменений вплоть до цирроза печени. ХЦК может развиваться на любой стадии заболевания.

Продолжение на стр. 30.

К.А. Просолонко, к.м.н., ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Первичный склерозирующий холангит: современное состояние проблемы

Продолжение. Начало на стр. 28.

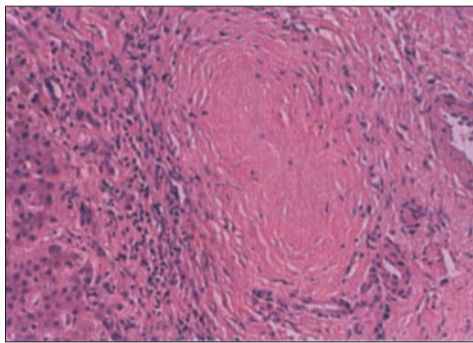


Рис. 4. Гистологическая картина ПСХ IV стадии (неспецифические изменения)

При ПСХ биопсия печени не всегда необходима для постановки диагноза. Ее проведение показано при неясном диагнозе, когда гистологические данные могут помочь в выборе тактики лечения.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз при ПСХ необходимо проводить со всеми холестатическими заболеваниями печени, в первую очередь с ПБЦ (табл. 4).

Таблица 4. Дифференциальная диагностика ПСХ и ПБЦ

Признаки	ПСХ	ПБЦ
Пол	Мужчины (2:1)	Женщины (9:1)
Возраст	Молодой (~30-35 лет)	Пожилой (~50 лет)
Клинические признаки	Бактериальный холангит, лихорадка	Гиперпигментация, ксантелазмы
Сочетанные заболевания	Болезнь Крона, язвенный колит, мультифокальный фиброз	Синдром Шегрена, аутоиммунный тиреоидит, системная склеродермия, ревматоидный артрит
Лабораторные маркеры	ANCA	AMA IgM ANA
Биопсия печени	Фиброзный облитерирующий ХНДХ	Гранулематозный ХНДХ
Холангиография	Поражение вне- и внутриспеченочных желчных протоков	Отсутствие изменений, редко (при циррозе) – сужение внутриспеченочных протоков

Примечание: ХНДХ – хронический негнойный деструктивный холангит.

Кроме того, в круг дифференциальной диагностики следует включать холангиты бактериального и паразитарного происхождения, лекарственные холангиопатии, а также опухоли, в частности ХЦК, которую трудно отграничить от ПСХ. В связи с тем что система желчных протоков снабжается кровью исключительно через ветви печеночной артерии, изменения, свойственные ПСХ, могут отмечаться и при ишемических поражениях. При бактериальном холангите, не ассоциированном с ПСХ, будут отсутствовать признаки сужения и склерозирования желчных протоков, язвенный колит. При паразитарном холангите будут выявляться антитела к гельминтам. При ишемическом поражении при УЗИ, КТ, МРХ и ангиографии признаки поражения печеночной артерии будут выявляться, а желчных протоков – отсутствовать.

Лечение

Специфических методов лечения кожного зуда, мальабсорбции жирорастворимых витаминов, асцита, варикозно расширенных вен пищевода и портосистемной энцефалопатии у больных ПСХ не существует.

Медикаментозная терапия

УДХК – единственный препарат, который в низких (10 мг/кг) и средних (13-15 мг/кг) дозах улучшает биохимические показатели, но не влияет на клиническую

картину ПСХ. Довольно большое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование применения средних доз УДХК свидетельствует о том, что УДХК значительно улучшает биохимические показатели, но не тормозит гистологическое прогрессирование ПСХ и не влияет на сроки выживаемости. На результаты мог повлиять тот факт, что 45% больных, включенных в исследование, имели далеко зашедшие стадии ПСХ. Имеются свидетельства большей эффективности УДХК в дозе 20-30 мг/кг/сут. Препарат хорошо переносился и не имел значительных побочных эффектов. Отмечено снижение уровня щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы. Уровень билирубина и трансаминаз существенно не изменился по сравнению с контрольной группой. Препарат тормозил гистологическую прогрессию, так как гистологический индекс либо не менялся, либо улучшался. Назначение УДХК в дозах менее 10 мг/кг массы тела в сутки не эффективно. Лечение необходимо продолжать в течение всей жизни. Прерывание терапии приводит к развитию рецидивов с изменением биохимических показателей.

Были проведены контролируемые и неконтролируемые исследования, посвященные изучению эффективности применения при ПСХ такролимуса, метотрексата, D-пенициллина и колхицина. В настоящее время назначение всех этих препаратов при лечении ПСХ не рекомендуется. Несмотря на то что ПСХ является иммунным заболеванием, эффективность системных кортикостероидов изучена недостаточно. При местном применении стероидов путем назобилиарного лаважа часто возникал бактериальный холангит. Вследствие побочных эффектов кортикостероидов, в частности развития остеопороза, большие контролируемые испытания были остановлены. Остеопороз может прогрессировать даже у мужчин с ПСХ, хотя бисфосфонаты способны его тормозить.

Кроме того, проведены пилотные исследования, касающиеся применения будесонида, никотина и пентоксифиллина. Полученные результаты предварительные, поэтому пока остается неясным, показаны ли данные препараты для широкого применения или же они могут использоваться лишь в отдельных случаях.

Лечение сопутствующего бактериального холангита заключается в дезинтоксикационной инфузионной терапии, возмещении потери жидкости и электролитов, борьбе с болевым синдромом и рациональной антибиотикотерапии (табл. 5).

Таблица 5. Антибиотикотерапия сопутствующего ПСХ восходящего бактериального холангита

Цефалоспорины и β-лактамы антибиотиками (например, цефтриаксон)	2 г в сутки внутривенно или внутримышечно
Уреидопенициллины (например, азлоциллин)	12-15 г в сутки внутримышечно или внутривенно
Аминогликозиды (в случае резистентной микрофлоры), например гентамицин	2-5 мг в сутки внутримышечно или внутривенно
Метронидазол (при анаэробной микрофлоре)	500 мг 3 раза в сутки внутривенно
Циклоспорин смягчает симптомы язвенного колита, но не влияет на течение или прогноз ПСХ.	

Эндоскопическое лечение

Эндоскопическое лечение ПСХ сводится к дилатации участков наиболее выраженного стенозирования желчных протоков. Баллонная дилатация может сопровождаться установкой краткосрочного, на 10 дней, стента или назобилиарного зонда. Эндоскопическое вмешательство проводится на фоне профилактического применения антибиотиков в течение 24 ч, снижающего риск развития восходящего холангита. У 60-80% больных после эндоскопического лечения отмечается быстрое уменьшение проявлений холестаза. Через год после повторной дилатации у 80% пациентов длительное время отсутствует необходимость в проведении дальнейших эндоскопических вмешательств. Доказано, что при сочетанном применении эндоскопической дилатации и терапии УДХК отмечается статистически достоверное увеличение ожидаемой продолжительности жизни больных и удлинение периода их жизни без трансплантации печени. Поскольку ПСХ протекает с повторным стенозированием желчных протоков, целесообразно проведение контрольной ЭРХПГ с интервалом в 6-12 мес.

Хирургическое лечение

В настоящее время трансплантация печени считается средством выбора для больных с конечной стадией ПСХ. Аргументами в пользу выполнения трансплантации в ранние сроки служит риск развития холангиокарциномы и хорошие результаты 5-летней выживаемости после операции. Между тем имеются данные, свидетельствующие о том, что у 20% больных после трансплантации в течение 5 лет ПСХ рецидивирует в виде неанастомозирующих внутри- и внепеченочных стриктур. Более того, после трансплантации печени наиболее частой причиной смерти является рак толстой кишки.

Пациентам следует стараться избегать любых способов хирургического лечения, за исключением трансплантации печени. Речь идет о таких видах оперативных вмешательств, как различные варианты билиоэнтеральных дренирующих операций (внутрипеченочная холангиоеюностомия, наложение холедохо-еюно-кутаных фистул и др.), сопровождающихся или не сопровождающихся установкой стента. Результаты упомянутых операций в отношении влияния на выраженность желтухи и течение рецидивирующих холангитов бывают достаточно неплохими, но эти операции имеют высокие показатели летальности больных, особенно с уже сформировавшимся циррозом печени.

Проктоколэктомия у больных ПСХ с сопутствующим язвенным колитом не приводит к улучшению биохимических показателей, уменьшению изменений печени, выявляемых при холангиографическом и гистологическом исследованиях, и увеличению продолжительности жизни больных, поэтому все операции на кишечнике должны проводиться, если показания к ним определяются характером поражения кишечника. Напротив, трансплантация печени с последующей иммуносупрессивной терапией приводит к улучшению течения язвенного колита.

Прогноз

Для ПСХ характерна вариабельность течения. Средняя продолжительность жизни при ПСХ с момента постановки диагноза до наступления смерти или до трансплантации печени, по данным различных

исследователей, составляет 8-20 лет. Различия в сроках могут быть обусловлены разным подходом к определению дебюта болезни и ее исхода. Дебют болезни можно определять по появлению первых клинических симптомов, первых изменений печеночных проб либо данных ЭРХПГ. Четких надежных маркеров начала заболевания не существует. По данным U. Broome (1996), продолжительность жизни для всех больных составила в среднем 144 мес, для больных с клиническими симптомами – 112 мес. Более чем у 20% больных с бессимптомным течением болезней срок появления клинических признаков заболевания в среднем составил 63 мес.

Заключение

Таким образом, проблема ПСХ является очень важной, поскольку это заболевание является сложным для диагностики и лечения. При этом многие врачи имеют недостаточно полные знания по данному вопросу, что откладывает своевременную постановку правильного диагноза. К сожалению, на сегодняшний день до конца не определены причинные факторы и не разработана полная концепция патогенеза, в связи с чем лечение этого заболевания в ряде случаев остается недостаточно эффективным.

Литература

1. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром / Ульрих Лейшнер / Пер. с нем. А. Шептулин. – М.: Анахарсис, 2005. – 176 с. – ISBN 5-901352-49-1. – Б.ц., 3000 экз.
2. Burak K.W., Angulo P., Lindor K.D. Is there a role for liver biopsy in primary sclerosing cholangitis? // Am. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98. – P. 1155-1158.
3. Burak K., Angulo P., Pasha T.M. et al. Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis // Am. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99. – P. 523-526.
4. Cullen S.N., Chapman R.W. Current management of primary sclerosing cholangitis // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 21. – P. 933-948.
5. Donaldson P.T. Genetics of liver disease: Immunogenetics and disease Pathogenesis // Gut. – 2004. – Vol. 53. – P. 599-608.
6. Farkkila M., Karvonen A.L., Nurmi J. et al. Metronidazole and ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis: A randomized placebo-controlled trial // Hepatol. – 2004. – Vol. 40. – P. 1379-1386.
7. Feldstein A.E., Perrault J., El-Youssef M. et al. Primary sclerosing cholangitis in children: A long-term follow-up study // Hepatol. – 2003. – Vol. 38. – P. 210-217.
8. Gossard A.A., Angulo P., Lindor K.D. Secondary sclerosing cholangitis. A comparison to primary sclerosing cholangitis // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 100. – P. 1330-1333.
9. Lazaridis K.N., Strazzabosco M., La Russo N.F. The cholangiopathies: Disorders of biliary epithelia // Gastroenterol. – 2004. – Vol. 127. – P. 1565-1577.
10. MacFaul G.R., Chapman R.W. Sclerosing cholangitis // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 21. – P. 348-353.
11. Olsson R., Boberg K.M., Schaffalitsky de Muckadell O. et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: A 5-year multicenter, randomized, controlled study // Gastroenterol. – 2005. – Vol. 129. – P. 1464-1472.
12. Pauli-Magnus C., Kerb R., Fattinger K. et al. BSEP and MDR3 haplotype structure in healthy Caucasians, primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis // Hepatol. – 2004. – Vol. 39. – P. 779-791.
13. Shaib Y.H., El-Serag H.B., Davila J.A. et al. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: A casecontrol study // Gastroenterol. – 2005. – Vol. 128. – P. 620-626.
14. Talwalkar J.A., Angulo P., Johnson C.D. et al. Costminimization analysis of MRC versus ERCP for the diagnosis of primary sclerosing cholangitis. Hepatol. – 2004. – Vol. 40. – P. 39-45.
15. Talwalkar J.A., Angulo P., Keach J.C. et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of primary sclerosing cholangitis // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 100. – P. 308-312.
16. Trauner M., Wagner M., Fickert P., Zollner G. Molecular regulation of hepatobiliary transport systems: clinical implications for understanding and treating cholestasis // J. Clin. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 39. – P. 111-124.
17. Zollner G., Gickert P., Silbert D. et al. Adaptive changes in hepatobiliary transporter expression in primary biliary cirrhosis // J. Hepatol. – 2003. – Vol. 3. – P. 717-727.