

Первичный склерозирующий холангит: современное состояние проблемы

В рамках XIV Национальной школы гастроэнтерологов и гепатологов Украины (5-6 апреля, г. Киев) ведущие отечественные ученые представили практическим врачам полезную информацию о различных заболеваниях печени и гепатобилиарной системы, в том числе об относительно редкой патологии, которой не уделяется должного внимания на этапе первичного звена здравоохранения.

Заведующая кафедрой гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Дмитриевна Звягинцева прочитала лекцию о первичном склерозирующем холангите (ПСХ).



ПСХ – хроническое холестатическое заболевание печени не известной этиологии, при котором наблюдаются воспалительные, фиброз, облитерирующий склероз и сегментарная дилатация внутри- и внепеченочных желчных протоков. Кроме печеночных протоков, склерозирующий процесс может наблюдаться в желчном пузыре и в протоках поджелудочной железы. ПСХ имеет прогрессирующее течение, приводит к развитию вторичного билиарного цирроза печени и, как следствие, к портальной гипертензии. Причиной преждевременной смерти больного является печеночная недостаточность.

Согласно результатам эпидемиологических исследований, распространенность ПСХ составляет 2-7 случаев на 100 тыс. населения. Заболевание развивается в молодом возрасте (25-45 лет) и чаще встречается у мужчин. Установлено, что 70-80% больных также имеют воспалительные заболевания кишечника (ВЗК); вместе с тем ПСХ диагностируется у 12-15% пациентов, которые наблюдаются по поводу ВЗК. Многолетние исследования обнаружили некоторые закономерности сочетания этих заболеваний. Более чем у 90% больных поражение кишечника носит тотальный характер. При активном процессе в печени чаще наблюдается мягкое течение ВЗК. Исход гепатобилиарного поражения не зависит от активности и тяжести процесса в кишечнике, а также от выполнения проктоколектомии при язвенном колите. Однако при сочетании ПСХ с язвенным колитом риск развития холангиокарциномы в 3-4 раза выше.

ПСХ принято считать заболеванием с неизвестной этиологией, обсуждаются возможные причины развития этой патологии. Предполагают, что определенный вклад в патогенез последней вносят портальная бактериемия и токсемия, которые развиваются при повышении проницаемости кишечной стенки. Имеет значение и токсическое действие гидрофобных желчных кислот, которые образуются в воспаленной кишке под действием кишечной микрофлоры и воспалительных медиаторов. Определенная роль отводится вирусной инфекции (цитомегаловирусу, реовирусу 3 типа) в развитии иммунологически опосредованного поражения желчных протоков. Обнаружена связь между развитием ПСХ и носительством определенных антигенов главного комплекса гистосовместимости: HLA B8, HLA DR3, DR4, DRw52 (Ш. Шерлок, 1999; U. Leuschner, 2003). Однако исследователям по-прежнему трудно соединить воедино все имеющиеся генетические, иммунологические и инфекционные факторы и объяснить связь заболевания с язвенным колитом. Наиболее

вероятным представляется наличие инфекционного агента, поражающего генетически и иммунологически предрасположенных людей.

Начало заболевания преимущественно является бессимптомным. Возможны жалобы на уменьшение массы тела, утомляемость, зуд, боль в правом верхнем квадранте живота и преходящую желтуху; лихорадка не характерна. Описаны также случаи начала заболевания с повышения температуры тела, озноба, боли в правом верхнем квадранте живота, зуда, желтухи. Похожая клиническая картина наблюдается и при остром бактериальном холангите. Следует помнить о возможности развития восходящего холангита вследствие оперативного вмешательства на желчных путях или эндоскопического обследования.

Диагностическими критериями ПСХ являются превышение в 1,5 раза верхней границы нормы уровня щелочной фосфатазы в течение 6 мес, повышение уровня сывороточных трансаминаз (обычно не более чем в 5 раз), увеличение содержания меди и церулоплазмينا в сыворотке крови (Л.Б. Лазебник и соавт., 2000; Christensen et al., 2002). Как правило, наблюдается гипербилирубинемия; в 30% случаев также имеет место повышение содержания гамма-глобулинов (у половины пациентов обнаруживается повышение уровня иммуноглобулина М). В 26-85% наблюдений обнаруживаются перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (pANCA), патогенетическое значение которых не до конца изучено: предположительно они поддерживают воспаление через дегрануляцию нейтрофилов. Не исключено, что pANCA являются маркером хронического воспаления, но не участвуют в развитии ПСХ. Известно, что эти антитела обнаруживаются у 25% здоровых родственников больных ПСХ (Л.Б. Лазебник и соавт., 2003).

При проведении ультразвукового исследования возможно исключить наличие опухоли и конкрементов желчного пузыря, выявить признаки портальной гипертензии, а также паренхиматозные изменения, которые характерны для цирроза печени. Иногда удается обнаружить такие характерные проявления ПСХ, как утолщение стенок, сегментарное расширение протоков и расширение внутрипеченочных желчных протоков (симптом «двустволки»). Однако на сегодня золотым стандартом диагностики ПСХ остается эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (РХПГ), проведение которой позволяет выявить участки неравномерного сужения и расширения (четкообразность) внутри- и внепеченочных желчных протоков. По ходу общего желчного протока также могут обнаруживаться дивертикулообразные выпячивания, иногда в патологический процесс может вовлекаться желчный пузырь. Альтернативой РХПГ является магнитно-резонансная холангиография –

неинвазивный высокоинформативный метод визуализации желчных протоков.

При гистологическом исследовании на ранних стадиях ПСХ обнаруживаются такие морфологические изменения, как портальная и перипортальная инфильтрация портальных трактов нейтрофилами, иногда – макрофагами и эозинофилами; перидуктулярное воспаление вокруг желчных канальцев. В дальнейшем в портальных трактах развивается фиброз, который приводит к образованию вокруг мелких желчных протоков циркулярно расположенных пучков соединительной ткани (симптом «луковичной шелухи»). На поздних стадиях ПСХ происходят прогрессирование фиброза и трансформация протоков в соединительнотканые тяжи. Близко расположенные участки мелких протоков подвергаются облитерирующему фиброзу и в поперечных срезах становятся похожими на ожерелье из маленьких соединительнотканых узелков.

Выделяют четыре гистологические стадии ПСХ: портальную (воспаление и изменения желчных протоков, ограниченные портальными трактами), перипортальную (перипортальное воспаление, фиброз, пролиферация дуктул), септальную (септальный фиброз, мостовидные некрозы гепатоцитов) и цирротическую (билиарный цирроз) (J. Ludwig, 1998, табл.).

Е.Н. Широковой в 2005 г. предложен прогностический индекс, который помогает оценивать вероятную продолжительность жизни больных ПСХ, отбирать кандидатов на трансплантацию печени и определять оптимальные сроки ее выполнения. При вычислении прогностического индекса ПСХ используют показатель концентрации билирубина, гистологическую стадию заболевания, возраст больного и наличие спленомегалии. Его рассчитывают по формуле: $R = 0,535 \times \log \text{билирубин (мг/дл)} + 0,486 \times \text{гистологическая стадия} + 0,041 \times \text{возраст (лет)} + 0,705$ (при наличии спленомегалии). Результатом проведенных вычислений будет вероятная продолжительность жизни больного (лет).

Среди осложнений ПСХ наиболее часто наблюдается бактериальный холангит, который развивается при наличии обструктивных стриктур и после операций на желчных путях. У трети больных обнаруживаются камни желчного пузыря и протоков, у 20% пациентов формируется обструктивная стриктура билиарного тракта. У больных с последними стадиями ПСХ часто развиваются осложнения портальной гипертензии: кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, асцит. Длительные наблюдения за больными ПСХ показали, что у 30% больных может развиться холангиокарцинома.

Специфического лечения ПСХ не существует. Основной задачей лечения ПСХ является замедление развития морфологических изменений печеночной ткани, что позволит предотвратить возникновение

таких осложнений, как асцит и кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода. Облегчение симптомов заболевания значительно повышает уровень качества жизни пациентов. С целью патогенетического лечения ПСХ применяют препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), что приводит также к снижению выраженности кожного зуда. В исследовании Rudolph и соавт. (2007) показано, что длительное лечение препаратами УДХК позволяет снизить частоту развития холангиокарциномы. Кроме того, по данным Wolf и соавт. (2005), применение УДХК у пациентов с ПСХ и язвенным колитом ассоциируется со снижением смертности. Высокие дозы УДХК достоверно повышают выживаемость при ПСХ и хорошо переносятся больными (Cullen et al., 2008).

С целью купирования болевого синдрома применяется отилония бромид (Спазмомен, «Берлин Хеми»), который обладает выраженным спазмолитическим действием. Этот эффект достигается благодаря способности отилония бромида подавлять вход ионов кальция в гладкомышечные клетки извне, блокируя рецепторы на мембране, а также угнетать высвобождение ионов кальция из внутриклеточных депо. Спазмомен также блокирует тахининовые рецепторы, расположенные на афферентных нейронах, повышая таким образом порог висцеральной болевой чувствительности. Следует отметить, что 97% дозы Спазмомена выводится через кишечник, а практически весь абсорбированный препарат выводится через желчевыводящие пути в неизменном виде.

Согласно результатам исследования применения Спазмомена у пациентов с панкреатобилиарной патологией (И.В. Колосович, 2011) при однократном приеме препарата боль купировалась через 15 мин, а лечебный эффект сохранялся в течение 6 ч. Оценку болевого синдрома проводили с использованием визуально-аналоговой шкалы. Установлено, что у больных желчнокаменной болезнью достоверно снизилась интенсивность болевого синдрома в первые 48 ч после выполнения лапароскопической холецистэктомии. Последующее применение Спазмомена в мультимодальной схеме (наркотические и ненаркотические анальгетики) позволило уменьшить прием анальгетиков на 2-й день после операции на 50%, а на 3-й день после оперативного вмешательства – отменить.

Оперативное лечение ПСХ включает трансплантацию печени, сроки выполнения которой определяются согласно установленному прогностическому индексу ПСХ. Хирургическое лечение является средством выбора у пациентов с конечной стадией ПСХ. Выживаемость пациентов в течение года после трансплантации печени составляет 90%, спустя 5 лет – 75%. При наличии в анамнезе операций на желчных путях увеличивается частота посттрансплантационных осложнений. По результатам наблюдений, у 15-20% больных после трансплантации имеет место рецидив ПСХ, что обосновывает представление об иммунологическом и генетическом механизме патогенеза этого заболевания. Прогноз неблагоприятный. В течение 6 лет прогрессирование заболевания происходит у 70% пациентов, у трети наблюдается трансформация в печеночную недостаточность.

Подготовила Елена Украинец



Стадия	Морфологические изменения
I (портальная)	Воспаление и изменения желчных протоков, ограниченные портальными трактами
II (перипортальная)	Перипортальное воспаление, фиброз, пролиферация дуктул
III (септальная)	Септальный фиброз. Мостовидные некрозы гепатоцитов
IV (цирротическая)	Билиарный цирроз