

ПЕРВИЧНЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

Я.С. Циммерман

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России

Научный обзор посвящен первичному склерозирующему холангиту — одной из нерешенных проблем современной гастроэнтерологии. Представлены его дефиниция, предполагаемые факторы этиологии, патогенез, клиническая симптоматика, осложнения и сочетанные с первичным склерозирующим холангитом заболевания, возможности лабораторной и инструментальной диагностики. Особое внимание уделено современным методам лечения: лечебному питанию, фармакотерапии, вспомогательным лечебным мероприятиям, показаниям к трансплантации печени и ее исходам.

Ключевые слова: первичный склерозирующий холангит; этиология; патогенез; диагностика; методы лечения.

PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS: MODERN CONCEPTS

Ya.S. Tsimmerman

E.A. Vagner Perm State Medical Academy, Russia

This review deals with primary sclerosing cholangitis (PSC) as a challenging problem in gastroenterology. Definition of PSC is presented, its putative pathogenetic and etiological factors, clinical symptoms, complications and concomitant disorders, methods of laboratory and instrumental diagnostics are described. Special attention is given to modern approaches to the treatment of the disease, dietotherapy, pharmacotherapy, auxiliary therapeutic modalities, indications for liver transplantation and its outcomes.

Key words: primary sclerosing cholangitis; etiology; pathogenesis; diagnostics methods of treatment.

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) является одной из нерешенных проблем современной гастроэнтерологии.

Дефиниция. ПСХ — это хроническое, медленно прогрессирующее холестатическое заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся негнойным деструктивным воспалением и фиброзированием внутри- и внепеченочных желчных протоков с появлением участков их стенозирования, облитерации и мешковидной дилатации и исходом во вторичный билиарный цирроз печени, протекающий с портальной гипертензией и летальным исходом вследствие нарастающей гепатоцеллюлярной недостаточности [1—5].

В качестве аналогов термина ПСХ в разное время фигурировали термины: «стенозирующий холангит» и «семейный крупноочаговый фибросклероз» [1].

В Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10), изданной Всемирной организацией здравоохранения в 1995 г., упоминания о ПСХ нет.

Распространенность. Истинную распространенность ПСХ в связи с трудностями диагностики установить сложно. По разным данным частота ПСХ варьирует от 1—6 до 10 на 100 тыс. населения [1, 3, 6]. Болеют преимущественно мужчины (70%) в возрасте от 25 до 40 лет (75%), но встречаются отдельные случаи ПСХ у детей 5—13 лет и даже у новорожденных [3], а также у пожилых людей [1].

У 70—80% больных ПСХ сочетается с хронически-

ми воспалительными заболеваниями кишечника: чаще с язвенным колитом — ЯК (60 — 70%), реже с болезнью Крона — БК (10 — 13%) [1, 3—5], преимущественно с такими ее формами, как гранулематозный колит и илеоколит [6]. А у больных ЯК в 6% случаев диагностируют ПСХ [1, 4]. Изолированное течение ПСХ наблюдается у 25—30% больных [1].

Первое упоминание о ПСХ датируется 1866 г. (С. Hoffman), однако подробное описание ПСХ впервые представлено в 1924 г. P. Delbet [1, 3, 7]. В 1958—1960 гг. ПСХ был отграничен от группы вторичных холангитов [8—10], а в 1965 г. установлена связь ПСХ с ЯК и БК [3, 11].

Этиология и патогенез. Этиологию ПСХ до сих пор установить не удалось. Предполагали этиологическое значение бактериальной и вирусной инфекции и обусловленной ею портальной бактериемии и эндотоксемии, исходящих из кишечника и связанных с повышенной проницаемостью кишечной стенки, прежде всего при сочетанном течении ПСХ с ЯК и БК толстой кишки. Эндотоксины вызывают усиленное поступление в печень иммунокомпетентных полиморфно-ядерных лейкоцитов (нейтрофилов), что сопровождается повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов — интерлейкинов 1, 6, 8 и др., повышением синтеза простагландинов, тромбксана и лейкотриенов, способствующих развитию перихолангита, однако убедительных доказательств этой гипотезы пока не представлено [3].

Определенное значение в развитии ПСХ могут иметь

токсичные (гидрофобные и липофильные) желчные кислоты (ЖК) — литохолевая и дезоксихолевая, поступающие в печень по воротной вене из кишечника и способные вызывать деструкцию протокового эпителия желчных путей с накоплением свободных радикалов кислорода — продуктов перекисного окисления липидов, которые «запускают» процесс активации каспаз и нарастание процесса апоптоза клеток эпителия желчных протоков [1, 3].

У 1/3 больных ПСХ выявлен повышенный титр антител к реовирусу типа 3, но доказать его присутствие в печени у этих больных не удалось [1, 2]. Предполагалась также этиологическая роль цитомегаловируса при ПСХ, однако определение титра антител к нему свидетельствовало против этой гипотезы [3].

Н. Kulaksiz и соавт. [12] обнаружили в желчи у части (у 12%) больных ПСХ присутствие условно-патогенных грибов рода *Candida*, причем у большинства из них при обследовании внутрипеченочных желчных протоков определялся доминантный стеноз. В связи с этим авторы предлагают учитывать возможность участия в этиологии ПСХ не только бактериальной и вирусной инфекции, но и грибов рода *Candida* [12].

Вместе с тем до сих пор достоверные доказательства этиологической роли инфекционного фактора в происхождении ПСХ отсутствуют [1—5].

Большинство авторов, изучающих ПСХ, рассматривают его как аутоиммунное заболевание [1, 3—7]. В качестве доказательств аутоиммунного патогенеза ПСХ указывают обычно на следующие факты.

1. Возможность сочетания ПСХ с такими аутоиммунными заболеваниями, как ЯК и БК, ревматоидный артрит и аутоиммунный тиреоидит, синдром Шегрена, аутоиммунный панкреатит и аутоиммунный гепатит.

2. Связь ПСХ с определенными гаплотипами антигенов гистосовместимости системы HLA (human leucocyte antigen) II класса: В8 (60—80%), DR3 (25—70%) и DR2 (70%). При ПСХ отмечена их экспрессия на эпителии желчных протоков [1, 3, 4, 13].

3. Установлена презентация билиарных аутоантигенов к Т-хелперам (CD4+) и цитотоксическим Т-супрессорам (CD8+), а также увеличение отношения CD4+/CD8+ [1, 2] и наличие перидуктулярных лимфоцитарных инфильтратов вокруг внутрипеченочных желчных протоков, состоящих из CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов [1—4].

4. У 6—35% больных ПСХ выявлены антинуклеарные аутоантитела, а у 11—60% — антигладкомышечные аутоантитела.

5. У 30% больных ПСХ в сыворотке крови определяется гипергаммаглобулинемия, а у 50% — повышенное содержание иммуноглобулина (Ig) класса М. Кроме того, у них повышено содержание циркулирующих иммунных комплексов [5].

6. Для ПСХ характерно высокое содержание атипичных перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител — рANCA (perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody), выявляемых у 80% больных ПСХ, а также молекул межклеточной адгезии типа 1 [1—5, 7, 14], которые рассматривают в качестве маркеров ПСХ.

Различают 3 подтипа таких антител: классические рANCA, которые определяются у 80% больных хро-

ническим гломерулонефритом; сANCA, выявляемые у 80—95% больных гранулематозом Вегенера; атипичные рANCA, которые встречаются только у больных ПСХ (65—87%), ЯК (60—90%), БК (5—20%) и аутоиммунным гепатитом (50—96%). В состав атипичных рANCA входят IgG₁ и IgG₃ [1]. Антигены рANCA точно не известны, но предположительно называют каталазу, катепсин G, лактоферрин, α-энолазу и неидентифицированный протеин с молекулярной массой 50 кДа, локализованный на периферии клеточного ядра [1, 2—5, 13—18]. В то же время не удалось доказать их непосредственное участие в патогенезе ПСХ [3].

Характерно, что атипичные рANCA были обнаружены не только у больных ПСХ, но и у их здоровых кровных родственников (братьев и сестер) — у 20—30% [3].

7. Установлено, что в аутоиммунных реакциях у больных ПСХ участвуют также и антирибосомальные р-антитела (ARP) [1].

Противники аутоиммунного патогенеза ПСХ указывают на то, что при этом заболевании не установлено наличия патогномоничных для него антител, а иммуносупрессивная терапия малоэффективна [3]. По мнению Р. Donaldson (2005), в патогенезе ПСХ участвует аутоиммунный компонент, но полностью отнести ПСХ к аутоиммунным заболеваниям нельзя.

Определенная роль в развитии ПСХ принадлежит наследственной отягощенности. О наличии генетической предрасположенности к ПСХ свидетельствуют описанные в литературе семейные случаи заболевания, а также связь ПСХ с определенными гаплотипами системы HLA: В8, DR2 и DR3 (иммуногенетический фактор). Вместе с тем наследственной отягощенности недостаточно для развития ПСХ: болезнь реализуется только при воздействии на организм человека комплекса факторов внешней среды [1, 3, 4, 13].

Клиническая картина. ПСХ чаще (70%) болеют мужчины в возрасте 41 ± 14 лет. У 15—55% больных клинические симптомы могут длительное время отсутствовать, а болезнь диагностируют уже в стадии сформировавшегося вторичного билиарного цирроза печени при наличии портальной гипертензии. У большинства больных отмечается медленное, постепенное развитие ПСХ, однако уже за много лет до установления диагноза больные жалуются на быструю и нарастающую утомляемость [4]. Одной из наиболее частых жалоб у 60—90% больных является мучительный, иногда изнуряющий кожный зуд, в связи с чем на коже можно обнаружить многочисленные расчесы, а качество жизни больных с ПСХ существенно ухудшается.

Возникновение кожного зуда традиционно связывают с холемией. Действительно, при нарушении билиарной секреции в крови у больных накапливаются холаты, раздражающие окончания чувствительных нервов в коже, а после устранения билиарной обструкции кожный зуд исчезает. Как было установлено, тяжесть кожного зуда, как правило, не коррелирует с концентрацией холатов в крови и межклеточной жидкости [19, 41].

В последнее время ведущую роль в появлении кожного зуда отводят центральным механизмам. Установлено, что холестаз сопровождается повышением уровня

энкефалина в крови, а введение опиоидов в русло крови вызывает возникновение кожного зуда. В то же время прием антагонистов опиоидных рецепторов (наллоксона или налмефина) устраняет кожный зуд [19, 41].

Холестатическая желтуха имеет место у 45—68% больных. Она может быть интермиттирующей или постоянной и прогрессирующей. Кроме того, у 25% больных ПСХ наблюдается гиперпигментация кожных покровов, придающая им грязный вид. Гиперпигментация может на многие месяцы предшествовать появлению желтухи и/или сочетаться с нею.

У 15% больных с ПСХ отмечается боль в правом верхнем квадранте живота и правом подреберье, а примерно 30—35% жалуются на приступы рецидивирующей лихорадки, сопровождающейся ознобом, что обычно указывает на осложнение ПСХ восходящим бактериальным холангитом. В его диагностике важна триада Шарко: приступообразная боль в правом подреберье, лихорадка с ознобом, желтуха [3].

У 22—27% больных ПСХ осложняется холецисто- и/или холедохолитиазом, протекающим с типичной клинической картиной; возможны приступы желчной колики, механическая желтуха [5].

Важно указать, что ПСХ повышает риск развития холангиокарциномы, которую диагностируют у 12—15% (до 20%) больных, чаще всего уже на фоне сформировавшегося вторичного билиарного цирроза печени, когда риск развития холангиокарциномы увеличивается в 4—6 раз [3, 20, 21]. Холангиокарцинома является одним из наиболее фатальных осложнений ПСХ: именно она в 44% случаев является причиной летального исхода.

Факторы риска развития холангиокарциномы еще недостаточно известны. Чаще всего указывают на значение повторных кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода; состояния после проктоколектомии, произведенной по поводу сочетанного с ПСХ ЯК, длительного бессимптомного течения ПСХ. В то же время не установлена связь между длительностью течения ПСХ и частотой развития холангиокарциномы [20].

Показано, что риск развития холангиокарциномы у больных ПСХ в течение каждого последующего года течения заболевания постоянен и составляет 1,5% [21].

Кроме того, ПСХ может осложниться раком желчного пузыря, особенно при наличии в нем полипов и выявлении дисплазии пузырного эпителия [22], а также гепатоцеллюлярной карциномой и колоректальным раком, прежде всего если ПСХ протекает одновременно с ЯК: в этих случаях риск развития колоректального рака возрастает в 5 раз [4].

В терминальной стадии ПСХ диагностируют вторичный билиарный цирроз печени, протекающий с портальной гипертензией, варикозным расширением вен пищевода и желудка и кровотечениями из них, нарастающей гепатоцеллюлярной недостаточностью, приводящей к летальному исходу [1, 3, 4, 7].

После установления диагноза ПСХ средняя продолжительность жизни больных не превышает 12 (5—17) лет.

Следует напомнить, что ПСХ у 80% больных сочетается с ЯК и у 10—13% — с БК. Обычно ПСХ предшествует ЯК, но в части случаев оба заболевания начи-

наются одновременно или ПСХ диагностируют уже на фоне ЯК. Изолированное течение ПСХ отмечено у 20% больных [5].

Описан перекрестный синдром (overlap syndrome), когда у одного и того же больного диагностируют два заболевания аутоиммунной природы, в том числе ПСХ и аутоиммунный гепатит (1—6%) [3].

Следует также указать, что у 50% больных ПСХ прогрессирует остеопороз [1].

Диагностика. Своевременное установление диагноза ПСХ затруднено из-за возможности его длительного бессимптомного течения и многоликости клинических проявлений.

Помимо перечисленных выше клинических признаков болезни, в диагностике ПСХ используют многочисленные лабораторные и инструментальные методы исследования.

В биохимическом анализе крови определяют увеличенное содержание холестатических ферментов: щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы. Если возникают сомнения, определяют дополнительно еще один холестатический фермент — лейцинаминопептидазу. Кроме того, у 50% больных ПСХ повышается общий уровень билирубина, преимущественно за счет его конъюгированной фракции, и уровень холестерина. Наблюдаются билирубин- и уробилинурия.

У большинства (90%) больных ПСХ отмечается умеренное повышение уровня ферментов цитолиза — аминотрансфераз, в большей степени аланинаминотрансферазы и в меньшей — аспаратаминотрансферазы.

При исследовании сывороточных Ig определяется гипергаммаглобулинемия с преобладанием IgM (у 50% больных), а также повышенная концентрация сывороточных и билиарных циркулирующих иммунных комплексов (у 70%). Примерно у 7% больных наблюдается эозинофилия.

Диагностическое значение придается повышению титра антиядерных и антигладкомышечных аутоантител: у 6—35 и 11—60% соответственно. Менее информативно определение титра антирибосомальных р-антител.

Увеличение содержания в крови церулоплазмينا, ответственного за обмен меди, в результате чего медь накапливается в ткани печени.

В связи с холестазами наблюдается гиперлипидемия с нарастанием липопротеинов низкой и очень низкой плотности, преимущественно их α_2 - и β -фракций, а также особых х-липопротеинов [2].

При осложнении ПСХ восходящим бактериальным холангитом отмечают гиперлейкоцитоз, резкое нарастание СОЭ и увеличенное содержание белков острой фазы (С-реактивного протеина, α_1 -антитрипсина и др.).

Наиболее ценным лабораторным тестом в диагностике ПСХ считают появление и нарастание титра атипичных рANCA, состоящих в основном из IgG₁ и IgG₃, уровень которых повышается у 55—85% больных.

Осложнение ПСХ холангиокарциномой сопровождается повышением уровня опухолевых маркеров: карбогидратного СА 19-9 и раково-эмбрионального онкофетального антигена у 86% больных. В то же время чувствитель-

ность и (особенно) специфичность их определения при холангиокарциноме низки, так как они повышаются и при других локализациях рака: СА 19-9 — при раке поджелудочной железы, а раково-эмбрионального онкофетального антигена — при колоректальном раке. Что касается определения таких онкомаркеров, как *k-ras* и *p53*, то их информативность при холангиокарциноме пока неизвестна [47].

В диагностике ПСХ используют следующие инструментальные методы.

1. Чрескожную чреспеченочную холангиографию, определяющую выраженность обструктивной желтухи.

2. Эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ), которую считают методом выбора при ПСХ.

3. Магнитно-резонансную холангиопанкреатографию.

4. Ультразвуковое исследование, включая эндоскопическую ультрасонографию.

5. Компьютерную томографию.

Методом выбора в диагностике ПСХ считается ЭРХПГ, позволяющая визуализировать множественные короткие и кольцевидные стриктуры внутри- и внепеченочных желчных протоков, чередующиеся в участками дивертикулоподобных мешковидных расширений, что получило образное название «симптом бус и четок (четкообразных деформаций)» или «симптом нитки жемчуга» [3, 4, 23]. В 20% случаев при ПСХ наблюдаются стриктуры только внутри- или только внепеченочных желчных протоков [23].

Вместе с тем необходимо учитывать, что ЭРХПГ — это инвазивный метод исследования, обуславливающий в 15% случаев различные осложнения вплоть до развития острого панкреатита, поэтому в последнее время предпочтение отдают высокоинформативному, неинвазивному и безопасному методу — магнитно-резонансной холангиопанкреатографии [1, 3, 4, 22].

При ПСХ с преимущественным поражением мелких желчных протоков типичные признаки перихолангита при инструментальном исследовании чаще всего отсутствуют [2].

Ультразвуковое исследование, включая эндоскопическую ультрасонографию, и компьютерная томография позволяют диагностировать внепеченочный холестаз (блокаду внепеченочных желчных протоков), обнаружить патологические изменения в желчном пузыре (конкременты, полипы, холестероз) и поджелудочной железе (хронический панкреатит, рак поджелудочной железы и др.).

Важное диагностическое значение при ПСХ имеют биопсия печени и гистологическое изучение биопсийного материала. Этим методом определяются прогрессирующее склерозирование и облитерация желчных протоков — синдром исчезающих желчных протоков (*vanishing bile duct syndrome*), которые прорастают тяжами соединительной ткани наподобие луковой шелухи [3].

Различают несколько стадий гистологических изменений печени при ПСХ.

I стадия: отек в перипортальных полях с наличием умеренных воспалительных лимфоцитарных инфильтратов и расположенных концентрически рыхлых волокон соединительной ткани.

II стадия: нарастающее уплотнение фиброзной ткани, которая сдавливает внутривнутрипеченочные желчные протоки, вызывая деструкцию протокового эпителия (фиброзирующий перихолангит) и холестаза.

III стадия: в перипортальных полях печеночной ткани появляются воспалительные мононуклеарные инфильтраты, состоящие преимущественно из цитотоксических CD8+T-супрессоров и CD4+ T-хелперов, а также очаги интралобулярного ступенчатого некроза, вокруг которых скапливаются CD8+T-лимфоциты; наблюдаются умеренная пролиферация эпителия желчных протоков и их воспалительная деструкция.

IV стадия: дополнительно к описанным изменениям отмечаются более выраженная компрессия и разрушение желчных протоков и проникновение тяжелой соединительной ткани в печеночные дольки (облитерирующий фиброз).

V стадия: образование фиброзных мостиков с нарушением структуры (архитектоники) печеночных долек и появление разной величины узлов регенерации, состоящих из неполноценных гепатоцитов; резко уменьшается количество желчных протоков и, наконец, наблюдается их исчезновение (синдром исчезающих желчных протоков).

VI (терминальная) стадия: типичная гистологическая картина билиарного цирроза печени с соединительнотканнми септами, портальной гипертензией и нарастающей гепатоцеллюлярной недостаточностью [1, 3—5, 7, 25].

Лечение. Лечебное питание больных ПСХ (лечебный стол № 5 по М.И. Певзнеру) предполагает дробный (4—5 раз) прием пищи небольшими порциями.

Поскольку этиология ПСХ неизвестна, использовать наиболее эффективную — этиотропную фармакотерапию невозможно [1, 3, 4, 26, 27].

Исходя из доминирующего в настоящее время представления о ПСХ как о заболевании с преимущественно аутоиммунным патогенезом, для его лечения использовали кортикостероиды (преднизолон, метипред, будесонид), иммуносупрессоры (циклоsporин А, такролимус, азатиоприн, метотрексат). Кроме того, в лечении больных ПСХ применяли антифибротические препараты (D-пеницилламин), антимитотические и противовоспалительные средства (колхицин).

Эффективность всех перечисленных средств оказалась кратковременной и/или сомнительной. Кроме того, D-пеницилламин и колхицин дают серьезные побочные эффекты.

Единственным препаратом, который обеспечил достижение существенного (ощутимого) клинического эффекта при лечении ПСХ оказалась урсодезоксихолевая кислота (УДХК).

УДХК представляет собой естественную третичную дегидроксилированную гидрофильную и липофобную ЖК, которая синтезируется в гепатоцитах из хенодесоксихолевой ЖК. Она гидролизуеться в кишечнике с образованием 7-кетолитохолевой ЖК и всасывается в терминальном отделе подвздошной кишки. Поступая по воротной вене в печень, она гидролизуеться с образованием УДХК. У здоровых людей УДХК входит в состав желчи и уча-

ствует в энтерогепатической циркуляции ЖК, однако доля УДХК в общем пуле ЖК не превышает 2 — 5% [28, 29].

В желчи у человека присутствуют нетоксичная гидрофильная УДХК и токсичные гидрофобные ЖК — литохолевая и дезоксихолевая. Чем выше гидрофобные свойства ЖК, тем сильнее их токсичность. Гидрофобные и липофильные свойства токсичных ЖК обеспечивают им возможность проникновения в липидные слои клеточных мембран гепатоцитов и холангиоцитов, нарушая их структуру и угнетая их функции [1—5, 17, 22, 29—38].

В лечении больных ПСХ УДХК используют с 1985 г.

Механизм терапевтического действия УДХК изучен достаточно подробно [29, 32, 33, 39]:

— встраиваясь в мембрану гепатоцитов и холангиоцитов, стабилизирует их структуру и восстанавливает их функции, защищая от повреждающего действия токсичных ЖК;

— индуцирует образование желчи, богатой бикарбонатами, увеличивая и ускоряя ее пассаж по внепеченочным желчным путям в кишечник. Она стимулирует экзоцитоз, уменьшает апоптоз гепатоцитов и холангиоцитов, вызываемый токсичными ЖК. Замещая токсичные ЖК, УДХК формирует нетоксичные смешанные мицеллы; при этом доля УДХК в общем пуле ЖК увеличивается с 2—3 до 60%;

— подавляет синтез холестерина в печени и его абсорбцию в кишечнике, образуя с молекулами холестерина жидкие кристаллы; снижает холато-холестериновый коэффициент, предупреждая образование холестериновых желчных камней;

— уменьшает экспрессию молекул антигенов гистосовместимости системы HLA I класса на мембранах гепатоцитов и II класса на мембранах холангиоцитов, вызываемую токсичными ЖК, снижая тем самым активность иммунокомпетентных Ig, включая IgM;

— стимулирует холерез (образование желчи) и уменьшает холестаза;

— ингибирует пролиферативную активность фибробластов, стимулируемую фактором роста, который образуется тромбоцитами;

— дает антиоксидантный эффект, влияет на метаболизм простагландинов и жирных кислот, регулируемый системой цитокинов.

Лечебная доза УДХК при ПСХ составляет 12—15 (не более 20) мг/кг в сутки (500—750 мг/сут). Суточную дозу УДХК можно разделить на 3 приема или принимать однократно вечером. Лечение УДХК должно быть непрерывным. При перерыве в лечении возникает рецидив ПСХ. Побочный эффект — диарея встречается редко (менее 2%) [1—4, 28—30, 32, 33, 40].

Эффект лечения больных ПСХ препаратами УДХК подтверждается следующими данными.

1. Уменьшается внутри- и внепеченочный холестаза, о чем свидетельствует снижение уровня ферментов холестаза (щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, лейцинаминопептидазы).

2. Уменьшает процессы цитолиза в печени, что подтверждается снижением уровня ферментов цитолиза (аланин- и аспаргатаминотрансферазы).

3. Уменьшается выраженность желтухи за счет снижения уровня общего и конъюгированного билирубина.

4. Снижает уровень холестерина в желчи, способствуя растворению холестериновых желчных камней и предупреждая их образование.

5. Прием УДХК уменьшает интенсивность кожного зуда.

6. Прием препаратов УДХК снижает гипериммуноглобулинемию, в том числе уровень IgM, оказывая иммуномодулирующее действие.

7. Длительный прием УДХК умеренно улучшает гистологическую картину печени (при изучении ее биоптатов) и, как полагают, замедляет прогрессирование портальной гипертензии.

Вместе с тем лечение больных ПСХ препаратами УДХК не влияет на прогрессирование фиброза и воспалительный процесс в печени, которые обуславливают деструкцию желчных протоков с появлением стеноза и прогрессирующую обструкцию протоковой системы, а также не оказывают влияния на продолжительность жизни больных [1, 2—5, 22, 32, 33, 35, 36, 42, 43].

При осложнении ПСХ восходящим бактериальным холангитом необходимо безотлагательно назначить антибактериальную терапию.

Предпочтительнее использование цефалоспоринов: цефаклора (внутри по 250—500 мг 3 раза в сутки) или цефураксима (парентерально по 750—1500 мг 3 раза в сутки). Возможно назначение β -лактаминового антибиотика рифампицина (внутри по 450—600 мг/сут в 1—2 приема или внутривенно капельно в той же дозе), а также метронидазола (внутри по 500 мг 3 раза в сутки) [3].

При резистентности бактериальной микрофлоры к перечисленным антибактериальным препаратам рекомендуют назначение имипенема — антибиотика класса карбапенемов (внутривенно капельно по 500—1000 мг 3 раза в сутки в 100 мл физиологического раствора или 5% раствора глюкозы или внутримышечно по 500—750 мг 2 раза в сутки) [23].

Выраженный болевой синдром купируют назначением метамизола натрия (по 250—500 мг внутримышечно или внутривенно) или пентазоцина (по 30—60 мг внутримышечно или по 30 мг внутривенно медленно) [3].

Для борьбы с мучительным кожным зудом, помимо УДХК, назначают холестирамин (12—16 г/сут), фенобарбитал (по 50—150 мг/сут) или рифампин — индуктор ферментов микросомального окисления в гепатоцитах (по 300—400 мг/сут) [2, 19, 41, 44]. При недостаточном антипруритогенном эффекте названных препаратов используют налоксон — антагонист опиатных рецепторов (внутримышечно или внутривенно) или ондансетрон — блокатор серотониновых рецепторов. Иногда для уменьшения кожного зуда используют плазмаферез.

Течение ПСХ часто осложняется дефицитом жирорастворимых витаминов (А, Е, К и Д), в связи с чем возникает необходимость их назначения в качестве заместительной терапии: витамина К в дозе 10 мг/сут, витамина А — 25 000 МЕ/сут, витамина Д — 400—4000 МЕ/сут (внутри), витамина Е — 10 мг/сут (внутримышечно) [2].

При осложнении ПСХ прогрессирующим остеопорозом принимают кальций-Д₃ Никомед, содержащий

витамин Д₃ (калекальциферол), по 2 таблетки утром и вечером во время еды.

ПСХ часто сочетается с ЯК и реже с БК. В этих случаях для лечения назначают иммуносупрессивную терапию: преднизолон (метипред) по 1 мг/кг в сутки или будесонид (по 3 мг 3 раза в сутки); азатиоприн (по 1—1,5 мг/кг в сутки); месалазин (салофальк, месакол, пентаса, мезавант) в соответствующих дозах. Реже используют циклоспорин А (по 5—15 мг/кг в сутки) и такролимус (по 0,1—0,2 мг/кг в сутки) внутрь [1, 3, 7, 30, 42, 45, 48].

Помимо фармакотерапии, в лечении больных ПСХ используют эндоскопические методы: при стенозе общего желчного протока производят его бужирование с наложением Т-образного дренажа, осуществляют баллонную дилатацию стенозированных участков с установлением временных (на 10 дней) стентов или назобилиарного зонда [1, 3, 4, 22, 46].

При проведении любых диагностических и/или лечебных процедур с целью профилактики инфекционных осложнений необходимо назначение антибактериальной терапии [3, 4, 23].

Сведения об авторе:

Циммерман Яков Саулович — д-р мед. наук, проф.; тел. (324) 281-27-74.

ЛИТЕРАТУРА

1. Подымова С.Д. Болезни печени: Руководство для врачей. М.; 2005: 522—35.
2. Лазебник Л.Б., Рыбак В.С., Ильченко Л.Ю. Первичный склерозирующий холангит. *Consilium Medicum*. 2003; 6: 28—30.
3. Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром: Пер. с нем. М.; 2005.
4. Герок В., Блюм Х.Е. Заболевания печени и желчевыделительной системы: Пер. с нем. М.; 2009.
5. Кан В.К. Первичный склерозирующий холангит. *Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* 1997; 1: 73—9.
6. Александрова Е.А., Бурневич Э.З., Арион Е.А. Системные проявления первичного склерозирующего холангита. *Клин. мед.* 2013; 4: 38—41.
7. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. Первичный склерозирующий холангит и воспалительные заболевания кишечника: современное состояние проблемы и собственные наблюдения. *Фарма-тека*. 2006; 12: 17—22.
8. Cattell R.B., Braasch J.M. Stricture of the bile duct. *Surg.Clin. N. Am.* 1958; 38: 645—51.
9. Cattell R.B., Braasch J.M. General consideration in the management of benign strictures of the bile duct. *N. Engl. J. Med.* 1959; 261: 929—35.
10. Cattell R.B., Braasch J.M. Repair of benign strictures of the bile duct involving both or single hepatic duct. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1960; 55: 110—6.
11. Wiesner R.H., Grambsch P.M., Dickson S.R. et al. Primary sclerosing cholangitis: Natural history, prognostic and survival analysis. *Hepatology*. 1989; 10: 430—6.
12. Kulaksiz H., Rudolph G., Kloeters-Prachky P. et al. Biliary candida infections in primary sclerosing cholangitis. *J. Hepatol.* 2006; 45: 711—6.
13. Chapman R.W., Varhese Z., Gaul P. et al. Association of primary sclerosing cholangitis with HLA B8. *Gut*. 1983; 24: 38—44.
14. Terjung B., Bogsch F., Klein R. et al. Diagnostic accuracy of atypical pANCA in autoimmune hepatitis using ROC-and multivariate regression analysis. *Eur. J. Med.* 2004; 9: 439—48.
15. Angulo P., Peter J.B., Gershwin M.E. et al. Serum antibodies in patients with primary sclerosing cholangitis. *J. Hepatol.* 2000; 32: 182—7.
16. Vierlung J.M. Aetiopathogenesis of primary sclerosing cholangitis. In: Manns M.P., Chapman R.W., Stiehl A., Wiesner P., Hrsг. Primary sclerosing cholangitis. Dordrecht-Boston-London: Kluwer; 1998: 37—45.
17. Mendes F.M., Linder K.D. Primary sclerosing cholangitis. *Clin. Liver Dis.* 2004; 8: 195—211.
18. Van Milligen de Wit A., Van Deventer S., Tytgat G. Immunogenetic aspects of primary sclerosing cholangitis: Implications for therapeutic strategies. *Am. J. Gastroenterol.* 1995; 90: 893—900.
19. Герман С.В. Зуд при системных заболеваниях. *Клин. мед.* 2004; 9: 59—66.
20. Burak K., Angulo P., Pasha T.M. et al. Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99: 523—6.
21. Bergquist A., Ekblom A., Olsén R. et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J. Hepatol.* 2002; 36: 321—7.
22. Васильев Ю.В. Первичный склерозирующий холангит. *Фарма-тека*. 2013; 6: 73—7.
23. Kießlich R., Helfelder M., Will D. et al. Interventional ERCP in patients with cholestasis. Degree of biliary bacterial colonisation and antibiotic resistance. *Z. Gastroenterol.* 2001; 39: 985—92.
24. Buckles D.S., Lindor K.D., La Russo N.T. et al. In primary sclerosing cholangitis gallbladder polyps are frequently malignant. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97: 1522—7.
25. Zein C.O., Lindor K.D., Angulo P. Prevalence and predictors of esophageal varices in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2004; 39: 204—9.
26. Leeber C. Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of liver diseases. *J. Hepatol.* 1999; 30: 1155—9.
27. Бурневич Э.З., Крель П.Е. Современные представления об аутоиммунных холестатических заболеваниях печени. *Клин. мед.* 1999; 9: 13—7.
28. Кветина Я., Шмотикова В., Свобода З., Копецкий Ю. Урсосан: доклинические и клинические исследования. *Южно-Российский мед. журн.* 2003; 3: 75—8.
29. Урсодезоксихолевая кислота при болезнях печени. (Ред. статья). *Клин. фармакол. и тер.* 1999; 8 (1): 9—10.
30. Schramm C., Schirmacher P., Helmreich-Becker N. et al. Combined therapy with azathioprine, prednisolon, and ursodiol in patients with primary sclerosing cholangitis. A case series. *Ann. Intern. Med.* 1999; 131: 943—6.
31. Lee Y.M., Kaplan M.M. Primary sclerosing cholangitis. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 924—33.
32. Stiehl A., Rudolph G., Sauer P. et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid treatment and endoscopic dilatation of major duct stenoses in primary sclerosing cholangitis. *J. Hepatol.* 1997; 26: 560—6.
33. Tung B.Y., Emond M.J., Haggit R.C. et al. Ursodiol use in associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 89—95.
34. Макарова Н.А., Попп В.Я., Горфинкель А.Н. Первичный склерозирующий холангит. *Клин. мед.* 1996; 9: 63—4.

35. Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты. *Consilium Medicum*. 2005; 9: 8—14.
36. Циммерман Я.С. Синдром холестаза: современные представления. *Клин.мед.* 2009; 9: 8—14.
37. Циммерман Я.С. Синдром холестаза: вопросы этиологии, патогенеза, классификации, диагностики и лечения. Пермь; 2005.
38. Angulo P., Lindor K.D. Primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 1999; 30: 325—32.
39. Буеверов А.О. Лечение аутоиммунных заболеваний печени. *Клин.мед.* 2004; 10: 62—6.
40. Schramm C., Schirmacher P., Helmreich-Becker I. et al. Medical treatment for primary sclerosing cholangitis: Risk versus benefit. *Hepatology*. 2000; 32: 871—2.
41. Bergasa N.V., Jones E.A. The pruritus of cholestasis: Potential pathogenic and therapeutic implications of opioids. *Gastroenterology*. 1995; 108: 1582—6.
42. Bauers U., Paumgartner G. Therapy of primary sclerosing cholangitis. In: Manns M.P., Paumgartner G., Leuschner U., Hrsg. *Immunology and liver*. Dordrecht-Boston-London: Kluwer; 2000: 330—7.
43. Broome U., Eriksson L.S. Management of primary sclerosing cholangitis in adults. *J. Hepatol.* 2000; 32 (Suppl. 2): 21—2.
44. Khurana S., Singh P. Rifampin is safe for treatment of pruritus due to chronic cholestasis: A meta-analysis of prospective randomized-controlled trial. *Liver Int.* 2006: 993—48.
45. Olsson R., Danielsson A., Jarnerot G. et al. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1991; 100: 1319—24.
46. Lee J.G., Schulz S.M., England R.F. et al. Endoscopic therapy of sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 1995; 21: 661—7.
47. De Groen P.C. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: Who is at risk and how do we screen? *Hepatology*. 2000; 31: 247—8.
48. Broome U., Bergquist A. Management of primary sclerosing cholangitis in adults. *J. Hepatol.* 2000; 32 (Suppl. 2): 21—2.

REFERENCES

1. Podymova S.D. Liver disease: a guide for physicians. M.; 2005: 522—35 (in Russian).
2. Lazebnik L.B., Rybak V.S., Il'chenko L.Yu. Primary sclerosing cholangitis. *Consilium Medicum*. 2003; 6: 28—30 (in Russian).
3. Leyshner U. Autoimmune liver disease and overlap syndrome. *Transl. from. germ. M.*; 2005 (in Russian).
4. Gerok V., Blyum Kh.E. Diseases of the liver and biliary tract: *Transl. from. germ. M.*; 2009 (in Russian).
5. Kan V.K. Primary sclerosing cholangitis. *Rossiysk. zhurn. gastroenterol., gepatol. i koloproktol.* 1997; 1: 73—9 (in Russian).
6. Aleksandrova E.A., Burnevich E.Z., Arion E.A. Systemic manifestations of primary sclerosing cholangitis. *Klin. med.* 2013; 4: 38—41 (in Russian).
7. Grigoryeva G.A., Meshalkina N.Yu. Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: state of the art and their own observations. *Farmateka*. 2006; 12: 17—22 (in Russian).
8. Cattell R.B., Braasch J.M. Stricture of the bile duct. *Surg.Clin. N. Am.* 1958; 38: 645—51.
9. Cattell R.B., Braasch J.M. General consideration in the management of benign strictures of the bile duct. *N. Engl. J. Med.* 1959; 261: 929—35.
10. Cattell R.B., Braasch J.M. Repair of benign strictures of the bile duct involving both or single hepatic duct. *Surg. Gunecol. Obstetr.* 1960; 55: 110—6.
11. Wiesner R.H., Grambsch P.M., Dickson S.R. et al. Primary sclerosing cholangitis: Natural history, prognostic and survival analysis. *Hepatology*. 1989; 10: 430—6.
12. Kulaksiz H., Rudolph G., Kloeters-Prachky P. et al. Biliary candida infections in primary sclerosing cholangitis. *J. Hepatol.* 2006; 45: 711—6.
13. Chapman R.W., Varhese Z., Gaul P. et al. Association of primary sclerosing cholangitis with HLA B8. *Gut*. 1983; 24: 38—44.
14. Terjung B., Bogsch F., Klein R. et al. Diagnostic accuracy of atypical pANCA in autoimmune hepatitis using ROC-and multivariate regression analysis. *Eur. J. Med.* 2004; 9: 439—48.
15. Angulo P., Peter J.B., Gershwin M.E. et al. Serum antibodies in patients with primary sclerosing cholangitis. *J. Hepatol.* 2000; 32: 182—7.
16. Vierlung J.M. Aetiopathogenesis of primary sclerosing cholangitis. In: Manns M.P., Chapman R.W., Stiehl A., Wiesner P., Hrsg. *Primary sclerosing cholangitis*. Dordrecht-Boston-London: Kluwer; 1998: 37—45.
17. Mendes F.M., Linder K.D. Primary sclerosing cholangitis. *Clin. Liver Dis.* 2004; 8: 195—211.
18. Van Milligen de Wit A., Van Deventer S., Tytgat G. Immunogenetic aspects of primary sclerosing cholangitis: Implications for therapeutic strategies. *Am. J. Gastroenterol.* 1995; 90: 893—900.
19. German S.V. Itch in systemic diseases. *Klin. med.* 2004; 9: 59—66 (in Russian).
20. Burak K., Angulo P., Pasha T.M. et al. Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99: 523—6.
21. Bergquist A., Ekblom A., Olsson R. et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J. Hepatol.* 2002; 36: 321—7.
22. Vasilyev Yu.V. Primary sclerosing cholangitis. *Farmateka*. 2013; 6: 73—7 (in Russian).
23. Kießlich R., Helfelder M., Will D. et al. Interventional ERCP in patients with cholestasis. Degree of biliary bacterial colonisation and antibiotic resistance. *Z. Gastroenterol.* 2001; 39: 985—92.
24. Buckles D.S., Lindor K.D., La Russo N.T. et al. In primary sclerosing cholangitis gallbladder polyps are frequently malignant. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97: 1522—7.
25. Zein C.O., Lindor K.D., Angulo P. Prevalence and predictors of esophageal varices in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2004; 39: 204—9.
26. Leeber C. Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of liver diseases. *J. Hepatol.* 1999; 30: 1155—9.
27. Burnevich E.Z., Krel' P.E. The current thinking about autoimmune cholestatic liver diseases. *Klin. med.* 1999; 9: 13—7 (in Russian).
28. Kvetina Ya., Shmotikova V., Svoboda Z., Kopetskiy Yu. Ursonan: preclinical and clinical studies. *Yuzhno-Rossiyskiy med. zhurn.* 2003; 3: 75—8 (in Russian).
29. Ursodeoxycholic acid in liver disease (Red. Statya. *Klin. farmakol. i ter.* 1999; 8 (1): 9—10.
30. Schramm C., Schirmacher P., Helmreich-Becker N. et al. Combined therapy with azathioprine, prednisolon, and ursodiol in patients with primary sclerosing cholangitis. A case series. *Ann. Intern. Med.* 1999; 131: 943—6.
31. Lee Y.M., Kaplan M.M. Primary sclerosing cholangitis. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 924—33.
32. Stiehl A., Rudolph G., Sauer P. et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid treatment and endoscopic dilatation of major duct stenoses in primary sclerosing cholangitis. *J. Hepatol.* 1997; 26: 560—6.
33. Tung B.Y., Emond M.J., Haggitt R.C. et al. Ursodiol use in associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 89—95.
34. Makarova N.A., Popp V.Ya., Gorfinkel A.N. Primary sclerosing cholangitis. *Klin. med.* 1996; 9: 63—4 (in Russian).
35. Bueverov A.O. Clinical applications of ursodeoxycholic acid. *Consilium Medicum*. 2005; 6: 450—63 (in Russian).
36. Tsimmerman Ya.S. Cholestasis syndrome: current understanding. *Klin. med.* 2009; 9: 8—14 (in Russian).
37. Tsimmerman Ya.S. Cholestasis syndrome: the etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, and treatment. Perm; 2005.
38. Angulo P., Lindor K.D. Primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 1999; 30: 325—32.
39. Bueverov A.O. Treatment of autoimmune diseases of the liver. *Klin. med.* 2004; 10: 62—6 (in Russian).
40. Schramm C., Schirmacher P., Helmreich-Becker I. et al. Medical treatment for primary sclerosing cholangitis: Risk versus benefit. *Hepatology*. 2000; 32: 871—2.
41. Bergasa N.V., Jones E.A. The pruritus of cholestasis: Potential pathogenic and therapeutic implications of opioids. *Gastroenterology*. 1995; 108: 1582—6.
42. Bauers U., Paumgartner G. Therapy of primary sclerosing cholangitis. In: Manns M.P., Paumgartner G., Leuschner U., Hrsg. *Immunology and liver*. Dordrecht-Boston-London: Kluwer; 2000: 330—7.
43. Broome U., Eriksson L.S. Management of primary sclerosing cholangitis in adults. *J. Hepatol.* 2000; 32 (Suppl. 2): 21—2.
44. Khurana S., Singh P. Rifampin is safe for treatment of pruritus due to chronic cholestasis: A meta-analysis of prospective randomized-controlled trial. *Liver Int.* 2006: 993—48.
45. Olsson R., Danielsson A., Jarnerot G. et al. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1991; 100: 1319—24.
46. Lee J.G., Schulz S.M., England R.F. et al. Endoscopic therapy of sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 1995; 21: 661—7.
47. De Groen P.C. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: Who is at risk and how do we screen? *Hepatology*. 2000; 31: 247—8.
48. Broome U., Bergquist A. Management of primary sclerosing cholangitis in adults. *J. Hepatol.* 2000; 32 (Suppl. 2): 21—2.

Поступила 29.08.13