

© С.Д. Подымова, 2009
УДК 616.361-002.2:616-004

ПЕРВИЧНЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ

С.Д. Подымова

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) (стенозирующий холангит, семейный крупноочаговый фибросклероз) — хроническое холестатическое заболевание, характеризующееся негнойным деструктивным воспалением и склерозом внутри- и внепеченочных желчных протоков, с тенденцией к прогрессированию, в конечном счете приводящее к билиарному циррозу, портальной гипертензии и преждевременной смерти от печеночной недостаточности.

Вовлечение только внутрипеченочных протоков достаточно для диагноза ПСХ [7, 13]. Вместе с тем, склерозирующий процесс может также наблюдаться в желчном пузыре и протоках поджелудочной железы.

Первые сообщения о склеротическом поражении общего желчного протока относятся к 1924 г. (Delbet).

Традиционно ПСХ считался редким заболеванием (до 1980 г. в английской литературе описано менее 100 случаев). Диагноз ПСХ чаще всего устанавливали на операции или вскрытии. Однако в последнее время стало очевидным, что этот синдром встречается чаще, чем предполагали раньше. Важным этапом в диагностике, а, следовательно, и в изучении ПСХ стало внедрение в конце 70-х годов в клиническую практику эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ). Например, в клинике Мейо диагноз ПСХ после внедрения ретроградной холангиопанкреатографии стали устанавливать в 2 раза чаще. К сожалению, достоверных данных о распространении рассматриваемого заболевания нет, но сделать это представляется возможным с помощью опосредованных оценок на основании выявления связи ПСХ с воспалительными заболеваниями кишечника, особенно с неспецифическим язвенным колитом (НЯК). Так, частота ПСХ у нескольких сот больных НЯК составила от 2,4 до 5,6% [13]. С учетом распространенности

НЯК в США косвенно оцененная распространенность ПСХ составила от 2 до 7 случаев на 100 000 населения. Приведенные данные согласуются с результатами исследования распространенности ПСХ в Швеции – средний показатель составил 6,3 на 100 000 населения [11]. Истинная частота в популяции, вероятно, выше, так как заболевание не всегда сочетается с НЯК.

Ассоциированные заболевания. Чаще всего (50-75%) ПСХ связан с воспалительными заболеваниями кишечника. У большинства больных патология кишечника представлена неспецифическим язвенным колитом, у меньшей части – болезнью Крона. Временные взаимоотношения ПСХ и воспалительных заболеваний кишечника не имеют четкой закономерности. Корреляция между тяжестью поражения кишечника и печени отсутствует [9]. Кроме воспалительных заболеваний кишки, ПСХ ассоциируется с различными аутоиммунными состояниями, включающими тиреоидит Риделя, тимому, системную красную волчанку, узелковый периартериит, ревматоидный артрит, аутоиммунную гемолитическую анемию, системную склеродермию. Кроме того, имеются описания сочетания ПСХ со многими заболеваниями: целиакией, ретроперитонеальным фиброзом, бронхоэктатической болезнью, гломерулонефритом, иммунной тромбоцитопенией, поздней кожной порфирией, муковисцидозом, раком желчного пузыря, эозинофилией.

В большинстве случаев встречается несколько ассоциированных болезней.

От 25 до 50% всех наблюдений ПСХ протекает изолированно.

Этиология и патогенез. Этиология ПСХ неизвестна. В качестве потенциальных этиологических факторов рассматриваются бактериальные и вирусные инфекции, генетическая предрасположенность. Однако, убедительных доказательств роли портальной бактериемии или токсемии не получено. Повышенный титр антител к РЕО-вирусу III отмечен у 1/3 больных ПСХ, однако доказать присутствие вируса в печени серопозитивных больных не удалось.

Семейная и генетическая предрасположенность. ПСХ обычно представляется как

Таблица 1

Критерии диагностики ПСХ

ПРИЗНАКИ	ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ КРИТЕРИИ	ИСКЛЮЧАЮЩИЕ КРИТЕРИИ
КЛИНИЧЕСКИЕ	• Подтвержденные воспалительные заболевания кишечника • Холестаз • Гепатомегалия	▪ Иммунодефицитный синдром ▪ Травма или ишемия
ЛАБОРАТОРНЫЕ	• ↑ЩФ • ↑γ-ГТ • ЛАП • ↑АМИНОТРАНСФЕРАЗ • ↑БИЛИРУБИНА	▪ ТОКСИЧЕСКАЯ ЖЕЛТУХА ▪ Иммунодефицитный синдром
ХОЛАНГИОГРАФИЯ	• Диффузный склероз экстрапеченочных желчных протоков с или без воспаления внутрипеченочных протоков • Нормальные мелкие желчные протоки	▪ Холедохолитиаз ▪ Врожденные аномалии
ГИСТОЛОГИЯ	• Пролиферация желчных протоков • Перидуктальное воспаление • Перидуктальный фиброз • Дуктопении • Облитерирующий фиброзирующий холангит	
СЕРОЛОГИЯ	• Наличие p-ANCA	▪ Высокие титры AMA

аутоиммунное заболевание, связанное с HLA, высоким титром антител и ассоциированное с другими аутоиммунными заболеваниями.

Определенное значение в патогенезе ПСХ придается наследственным факторам. Имеются описания случаев семейной заболеваемости.

Показана прямая взаимосвязь с гаплотипами HLA-B8 (60-80%), DR3 (25-70%), DRw52 (100%), DR2 (70%). Ассоциация с HLA-DR4, A1, DW также имеет место.

Связь ПСХ с язвенным колитом у представителей тех же семей поддерживает концепцию о влиянии генетических факторов. Ассоциация B8 и DR3 с ПСХ, а не с неспецифическим язвенным колитом, доказывается тем, что при последнем эти факторы не повышаются. У HLA-DR3-позитивных больных с неспецифическим язвенным колитом вероятность развития ПСХ повышается в 10 раз.

Проводилась оценка связи антигенов HLA с прогнозом заболевания. Получены результаты, демонстрирующие снижение средней выживаемости в группе больных ПСХ позитивных по DRw52a, по сравнению с больными негативными по этому антигену. Более быстрое прогрессирование болезни отмечено у пациентов с гаплотипом DR4. Однако эти данные подтверждаются не всеми авторами, что диктует необходимость продолжения исследований.

Иммунные механизмы. Некоторые особенности ПСХ основываются на иммунных механизмах и включают наличие лимфоцитарной инфильтрации, аутоантител, гипергаммаглобулинемии, повышение IgM, циркулирующие иммунные комплексы.

Клеточный иммунитет. Антитела реагируют с эпителиальными клетками и пролиферирующими желчными дуктулами. При ПСХ билиарные эпителиальные клетки экспрессируют HLA-II класса и ICAM-1-молекулы адгезии, но в малом количестве. Таким образом, презентуются билиарные аутоантигены к CD4+ и к цитотоксическим CD8+, последние правда обнаруживаются редко; отношение CD4+/CD8+ всегда повышено. Количество CD4+-клеток в воспалительных инфильтратах портальных трактов снижено по сравнению с ПБЦ и аутоиммунным гепатитом 1 типа.

Гуморальный иммунитет. Доминирующая роль в патогенезе ПСХ отводится аутоиммунным реакциям.

- Гипергаммаглобулинемия с преобладанием IgM.

- Повышение титров аутоантител (ANA, SMA, перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител – p-ANCA; кишечных антител, антирибосомальных p-антител – ARP).

- Повышение концентрации циркулирующих

Таблица 2

Осложнения первичного склерозирующего холангита

ОСЛОЖНЕНИЯ	ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ЧАСТОТА
ХОЛАНГИОКАРЦИНОМА	+
ВЫРАЖЕННЫЕ СТРИКТУРЫ	++
ХОЛЕЛИТИАЗ, ХОЛЕДОХОЛИТИАЗ	+++
БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ХОЛАНГИТ	++
ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ	++++
ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ	++++
ПЕЧЕНОЧНАЯ ОСТЕОДИСТРОФИЯ	+++
ДЕФИЦИТ ЖИРОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ	+++
ПАНКРЕАТИТ	+

сывороточных и билиарных иммунных комплексов.

- Активация системы комплемента.

Основываясь на данных последнего десятилетия, р-ANCA можно рассматривать в качестве маркера ПСХ. Антигены, реагирующие с р-ANCA, не известны. Учитывая неопределенность их места в патогенезе и значительные колебания титра в процессе заболевания, они не могут быть рекомендованы для скрининга ПСХ.

Роль цитокинов в патогенезе ПСХ не установлена.

Особенности морфологического исследования при ПСХ. Фиброзное воспаление в общем желчном протоке, печеночных и внутрипеченочных протоках приводит к стенозу, уменьшению диаметра и утолщению стенок, появляется тубулярное и мешотчатое расширение внутрипеченочных протоков, их трансформация в фиброзные тяжи вплоть до полного исчезновения.

Стеноз может проявляться как на всем протяжении протока, так и в изолированных сегментах. Вовлечение внутрипеченочных протоков наиболее характерно для сегментарного стеноза. Вовлеченные сегменты желчных протоков имеют диффузное фиброзное утолщение в сочетании со смешанными воспалительными инфильтратами подслизистого и субсерозного слоя.

При **гистологическом исследовании** биоптатов печени изменение мелких внутрипеченочных протоков на ранних стадиях характеризуется склерозирующим холангитом и перихолангитом.

При этом в одних портальных трактах портальная зона отека и расширена вследствие пролиферации желчных протоков и воспалительной инфильтрации. В других – происходит сдавление просвета мелких протоков за счет концентрического отложения фиброзной ткани в виде «луковичной шелухи», вплоть до их исчезновения.

Гистологические изменения не специфичны,

но уменьшение количества желчных протоков, пролиферация канальцев, значительные отложения меди, наряду со ступенчатыми некрозами, позволяют заподозрить ПСХ и провести ЭРХПГ [2]

Выделяют *четыре гистологические стадии* ПСХ, имеющие прогностическое значение: I – портальная: портальный гепатит и/или перидуктальный фиброз, воспалительная инфильтрация желчных протоков в пределах портальных трактов; II – перипортальная: распространение фиброза и воспалительной инфильтрации в перипортальном направлении, могут быть ступенчатые некрозы; III – септальная: пролиферация желчных протоков, формирование септального фиброза в паренхиме печени, выраженные изменения желчных протоков, их исчезновение и/или мостовидные некрозы; IV – билиарный цирроз печени.

Клиническая картина. Свыше 60% больных с ПСХ — мужчины. Средний возраст больных 41 ± 14 лет. Описаны случаи ПСХ у детей и подростков, иногда как перекрестный синдром с аутоиммунным гепатитом. Отмечено развитие заболевания пожилых людей даже в возрасте восьмого и девятого десятилетий жизни.

Начало заболевания часто бессимптомное, постепенное. Первым проявлением обычно при скрининговом обследовании больных с неспецифическим язвенным колитом оказывается повышение активности γ -ГТ и ЩФ сыворотки. Заболевание может вначале проявляться также повышением активности сывороточных трансаминаз. Даже при бессимптомном течении ПСХ может прогрессировать с развитием цирроза печени и портальной гипертензии, без признаков холестаза. В таких случаях часто диагностируется «криптогенный цирроз».

Иногда заболевание начинается с симптомов холангита: лихорадка, эпизоды сильных абдоми-

Диагностический алгоритм ПСХ

ДАННЫЕ, ПОЗВОЛЯЮЩИЕ ЗАПОДОЗРИТЬ ПСХ:	
1.	СУБЪЕКТИВНЫЙ ДИСКОМФОРТ
2.	Мужчины, 20-45 лет
3.	НЕ КУРЯЩИЕ
4.	АССОЦИИРОВАННЫЕ С ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА
5.	ПОВЫШЕНИЕ ТРАНСАМИНАЗ
6.	ГЕПАТО/СПЛЕНОМЕГАЛИЯ
ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ:	
1.	ХРОНИЧЕСКИЙ ХОЛЕСТАЗ
3.	ЭРХПГ/МРТ
2.	p-ANCA+
4.	БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ:	
1.	ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ:
	- БИЛИРУБИН↑
	- Ig M↑
	- HLA гаплотипы
	- ANA+, SMA +
	- МЕДЬ СЫВОРОТКИ↑
	- ХОЛИНЭСТЕРАЗА↓
	- γ-ГЛОБУЛИНЫ↑
	- ЦРБ↑
	- НВ↓
	- ЭОЗИНОФИЛИЯ
2.	КТ, СОНОГРАФИЯ

нальных болей, утомляемость, уменьшение массы тела и кожный зуд. В развернутой стадии заболевание характеризуется интермиттирующей или прогрессирующей холестатической желтухой. Из данных объективного обследования к наиболее частым симптомам могут быть отнесены желтуха, гепатомегалия, частота которой варьирует в 50-75% случаев, и спленомегалия, наблюдающаяся реже, гиперпигментация же и ксантоматоз менее характерны. Выявление этих симптомов обычно на два года опережает установление диагноза. Постепенно развивается печеночно-клеточная недостаточность и формируется вторичный билиарный цирроз.

При сочетании ПСХ с заболеваниями кишечника симптомы последних дополняют клиническую картину. Заболевания кишечника при ПСХ характеризуются преимущественно тотальным поражением толстой кишки и относительно мяг-

ким течением. ПСХ может выявляться раньше или позже, чем воспалительные заболевания кишечника. Корреляция между тяжестью поражения печени и кишечника отсутствует.

Лабораторные исследования. При лабораторном исследовании отмечается повышение уровня ферментов холестаза. Первым и наиболее частым показателем гепатобилиарных нарушений является повышение активности γ-ГТ и щелочной фосфатазы. Однако даже при наличии клинической симптоматики у больных с диагнозом ПСХ, подтвержденным при холангиографии, могут отмечаться нормальные значения ЩФ [3,4]. В случаях незначительного повышения активности γ-ГТ и при нормальных показателях ЩФ (они составляют 2-4% у пациентов с ПСХ) рекомендуется исследование ЛАП. Активность аминотрансфераз сыворотки крови повышена у 90%, причем повышение активности АлАТ во

Прогностически неблагоприятные факторы
первичного склерозирующего холангита

ФАКТОР	MAYO, 1989 (174 БОЛЬНЫХ)	KING'S COLLEGE, 1991 (126 БОЛЬНЫХ)	MULTI-CENTRE, 1992 (426 БОЛЬНЫХ)	SWEDEN, 1996 (305 БОЛЬНЫХ)
ВОЗРАСТ	+	+	+	+
УРОВЕНЬ ВИЛИРУБИНА	+		+	+
СПЛЕНОМЕГАЛИЯ		+	+	
ГЕПАТОМЕГАЛИЯ		+		
ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ СТАДИЯ	+	+	+	+
АКТИВНОСТЬ ЩФ		+		
ЗАБОЛЕВАНИЕ КИШЕЧНИКА	+			
СОДЕРЖАНИЕ ГЕМОГЛОБИНА	+			

много раз превышает значения АсАТ. Выявляют нерезкую гипербилирубинемия и повышение уровня IgM. Иммунологическое тестирование показало, что антимитохондриальные антитела у больных с ПСХ обнаруживаются не более, чем у 5% пациентов в низких титрах, антитела к гладкой мускулатуре выявляются в 11%. Уровни циркулирующих иммунных комплексов возрастают у 70% больных с ПСХ. Однако эти данные должны интерпретироваться осторожно, так как методики, применяющиеся для определения иммунных комплексов, не позволяют проводить разграничение между комплексами антиген-антитело и агрегатами иммуноглобулинов. HBsAg, HBeAg и соответствующие антитела не определяются. Тесты, используемые для оценки обмена меди (измерение уровня церулоплазмينا сыворотки крови, 24-часовое исследование экскреции меди и содержание ее в печени), изменены у большинства пациентов и достигают величин, свойственных болезни Вильсона.

Перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (p-ANCA) выявляются у 65-85% больных ПСХ, сочетающимся и не сочетающимся с НЯК. При этом в случаях ПСХ без заболевания кишечника возможно определение p-ANCA только у 40% пациентов. p-ANCA могут выявляться при аутоиммунном гепатите 1 типа, у 25% здоровых родственников пациентов с ПСХ даже в случае отсутствия p-ANCA у самого больного.

Следует отметить при этом, что p-ANCA у больных ПСХ состоят из IgG1 и IgG3, а при аутоиммунном гепатите – из IgG1. Таким образом, можно сделать вывод о различной антигенной направленности этих антител при разных заболеваниях.

Визуализационные методы диагностики

Ультразвуковое исследование указывает на утолщение стенок желчных протоков, при ком-

пьюторной томографии – минимально расширены участки на протяжении желчных протоков. Диффузная холангиокарцинома характеризуется схожими изменениями.

Магнитно-резонансная холангиография (МРХ) используется на II-III, III-IV стадиях ПСХ. Метод облегчает достоверную оценку внутри- и внепеченочных желчных ходов и дополняет данные РХПГ. В будущем, возможно, станет альтернативным ЭРХПГ диагностическим методом.

Основные диагностические критерии ПСХ приведены в таблице 1 с разделением на подтверждающие и исключающие.

Диагноз. Окончательный диагноз может быть установлен лишь после рентгенологической визуализации желчных протоков. Решающее значение для диагностики имеют данные **эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии**, которая является методом выбора. В ряде случаев могут быть использованы результаты чрескожной транспеченочной холангиографии или интраоперационной холангиографии и холедохоскопии. Наиболее общими признаками у больных с ПСХ являются множественные стриктуры, захватывающие как внутри-, так и внепеченочные ходы, равномерно распределенные, короткие и кольцевидные, чередующиеся с участками нормальных или слегка дилатированных протоков – симптом «бус или четок». По мере прогрессирования склероза отмечается контрастирование только центральных ветвей и «обеднение» рисунка мелких протоков. По ходу общего желчного протока могут обнаруживаться выпячивания, напоминающие дивертикулы. В 20% наблюдений поражения могут затрагивать только внепеченочные или только внутрипеченочные протоки. При поражении мелких протоков на холангиограммах изменения отсутствуют.

Значительное расширение желчных протоков, прогрессирующая облитерация на серии холан-

гиограмм позволяют заподозрить развитие холангиокарциномы. Для уточнения диагноза рекомендуется **выполнение биопсии**.

Необходимо подчеркнуть, что стриктуры могут считаться следствием ПСХ после исключения других причин, таких как врожденные аномалии, холедохолитиаз, первичная операционная травма и малигнизация.

Диагностический алгоритм ПСХ приведен на схеме.

Дифференциальный диагноз проводят с **диффузной склерозирующей карциномой**, редкой формой первичного рака желчных протоков (менее 10% общего числа), которая может имитировать ПСХ рентгенологически, особенно при вовлечении как внутри-, так и внепеченочных протоков. В этих случаях ценную информацию дает прицельная пункционная или операционная биопсия.

Вторичный склерозирующий холангит, развивающийся как следствие бактериальной инфекции, как правило, возникает на фоне механического препятствия оттоку желчи (камня, стриктуры). Выявляется расширение желчного протока проксимальнее препятствия.

При разграничении ПСХ с первичным билиарным циррозом важно помнить, что ПСХ встречается преимущественно у молодых мужчин с холестатическим биохимическим профилем и воспалительными заболеваниями толстой кишки. В противоположность этому женщины среднего возраста с клинко-биохимическим синдромом холестаза при выявлении антимитохондриальных антител в высоком титре наиболее вероятно должны быть отнесены к больным с ПБЦ. В биоптатах печени у больных ПБЦ преобладают изменения мелких желчных протоков, а при ПСХ – фиброзно-облитерирующий холангит более крупных протоков.

Осложнения. При естественном течении ПСХ прослежено развитие специфических осложнений в виде восходящего бактериального холангита (15-35%), образования камней в желчной системе (22-56%), выраженных стриктур (20-23%), холангиокарциномы (6-18%).

Относительная частота осложнений представлена в таблице 2.

Симптомы бактериального холангита: боль в правом подреберье, желтуха, лихорадка — чаще возникают после операций наложения печеночно-кишечных анастомозов или на фоне других осложнений (камней, опухоль желчных протоков), редко наблюдаются при обычном течении ПСХ.

Холедохолитиаз находят при отсутствии камней в пузыре, он может быть следствием вторичного стаза желчи, обусловленного склеротическим процессом.

Хронический панкреатит развивается на фоне склероза панкреатического протока.

Наибольшие трудности представляет распознавание холангиокарциномы на фоне ПСХ ввиду того, что примерно в 30% случаев развития опухоли на фоне ПСХ каких-либо клинических или лабораторных изменений в течении болез-

ни выявить не удастся. Симптомы очевидного ухудшения состояния на фоне развития опухоли (прогрессирование желтухи, боли в правом подреберье, похудание, нарастание уровня сывороточных маркеров холестаза) также не являются специфическими и наблюдаются при других осложнениях, в том числе при развитии выраженных стриктур протоков. Заподозрить холангиокарциному можно при развитии тромбоза поверхностных вен. Диагностика основывается на данных холангиографии с цитологическим исследованием желчи и соскоба, а также биопсии желчного протока. Существенное значение имеет исследование онкомаркеров СА 19-9 и канцерозембрионального антигена, которые дают положительные результаты в 86% случаев [10]. Холангиокарцинома считается фатальным осложнением ПСХ, являющимся противопоказанием к трансплантации печени вследствие высокой частоты рецидивов в пересаженной печени.

Выживаемость в среднем равна 12 месяцам.

Течение. Прогноз. У большинства больных прогрессирует холестаз, наблюдаются повторные обострения холангита с лихорадкой и формированием вторичного билиарного цирроза, портальной гипертензии, печеночной недостаточности, развитием холангиокарциномы.

Средняя продолжительность жизни при ПСХ с момента постановки диагноза составила 11,9 года по данным клиники Мейо [14]. Колебания средней продолжительности жизни со времени установления диагноза – от 5 до 17 лет. Имеются также данные о более быстром прогрессировании заболевания.

Заболевание прогрессирует независимо от наличия или отсутствия симптомов. У 60-70% больных с бессимптомным вначале течением заболевания симптомы появляются в течении 7 лет. В дальнейшем у трети больных развивается печеночно-клеточная недостаточность.

Прогноз при поражениях внепеченочных желчных протоков хуже, чем при поражении только внутрипеченочных.

При неспецифическом язвенном колите наличие ПСХ увеличивает риск дисплазии и развитие **колоректального рака**.

Прогностически значимыми факторами являются возраст, гистологическая стадия поражения печени, спленомегалия, уровень билирубина, ЩФ, гемоглобин, гепатомегалия, сочетание с воспалительными заболеваниями кишечника (табл. 3.). В многоцентровом исследовании показано независимое прогностическое значение первых четырех факторов [5]. Прогностический индекс рассчитывается по формуле: $R = 0,535 \times \log \text{билирубин мг/дл} + 0,486 \times \text{гистологическая стадия} + 0,041 \times \text{возраст} + 0,705$ (при наличии спленомегалии). Прогностический индекс оценивает продолжительность жизни больного и чрезвычайно важен для определения сроков хирургического вмешательства, трансплантации печени. Имеются сообщения о возможном прогностическом значении гаплотипа HLA-DR4, при выявлении которого отмечено более быстрое

прогрессирование болезни с развитием терминальной стадии уже в молодом возрасте.

Лечение. Режим и диетические рекомендации те же, что при ПБЦ. Антибиотики применяют при обострениях холангита. При дефиците витаминов А, Е, К, D требуется соответствующая заместительная терапия.

В медикаментозном лечении ПСХ используются средства с противовоспалительным, иммунодепрессивным, антифиброзным и медьэлиминирующим действием, препараты желчных кислот, антибиотики. Оценивая результаты лечения, большинство авторов сходятся во мнении об отсутствии эффективной лекарственной терапии ПСХ.

Проведенные к настоящему времени контролируемые испытания урсодезоксихолевой кислоты, метотрексата, колхицина, Д-пенициллина и циклоспорина А не выявили их влияния на прогрессирование болезни. В ряде неконтролируемых исследований отмечена эффективность приема при ПСХ глюкокортикостероидов, в том числе в отношении гистологической картины. В других работах положительное влияние ГКС (в частности, в сочетании с колхицином) на симптомы, течение болезни не выявлено. Приводятся единичные сообщения об улучшении лабораторных показателей и рентгенологической картины ПСХ при использовании назобилиарного лаважа с глюкокортикостероидами. Однако в других исследованиях эффективность данного вида лечения не подтверждена, а у некоторых больных развился билиарный сепсис. Применение азатиоприна, тетрациклина также оказалось неэффективным.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК), называемая как антихолестатическое и иммуномодулирующее средство, изучалась в первом развернутом плацебо-контролируемом исследовании: выявлено значительное улучшение биохимических показателей и снижение активности заболевания по данным гистологического исследования. Несмотря на то, что в последующих исследованиях эти результаты не были подтверждены, УДХК применяется при ПСХ для купирования зуда [1].

Однако в сочетании с преднизолоном и азатиоприном УДХК (тройная терапия), как показали 3-х летние наблюдения С. Schramm с соавт. [12], обнаруживших улучшение биохимических, гистологических и холангиографических показателей, может быть рекомендована для консервативного лечения ПСХ. При этом назначаемые суточные дозы препаратов составляют: УДХК – 500-750 мг, азатиоприн – 1-1,5 мг/кг, преднизолон – 1 мг/кг с последующим уменьшением дозы преднизолона до 5–10 мг/сутки.

Значительные стриктуры желчных протоков требуют хирургического вмешательства. общепринятый метод хирургического лечения — бужирование гепатохоледоха с наложением Т-образного дренажа. Длительность последующей клинической ремиссии определяется продолжительностью наложения дренажа. Применяют

билатеральную гепатико-еюностомию и (или) искусственное протезирование.

Трансплантация печени признается единственным эффективным методом лечения ПСХ. По данным центров трансплантации печени, у больных ПСХ 1-годичная выживаемость после пересадки составляла от 71 до 89%, 2-годичная — 83%, 5-летняя выживаемость — от 66 до 72%, сроки последующего наблюдения — 8,7 года [6,8]. Пересадка считается показанной при наличии персистирующей желтухи (с повышением уровня билирубина более чем в 5 раз по сравнению с нормой), цирроза печени, а также рецидивирующего бактериального холангита, не контролируемого антибиотиками.

Одним из основных вопросов, обсуждаемых при выборе данного метода лечения, является своевременность выполнения трансплантации печени еще до развития терминальной стадии ПСХ. Ранняя посттрансплантационная выживаемость зависит от сроков выполнения трансплантации и в 2 раза выше у больных, не нуждающихся перед операцией в интенсивном наблюдении. С целью определения оптимального времени трансплантации печени используется прогностическая модель ПСХ.

Важной проблемой, связанной с пересадкой печени при ПСХ, является развитие стриктур желчных протоков в пересаженной печени — в 16% случаев. В качестве причин этого предполагают инфекцию, ишемию протоков вследствие хронического отторжения или рецидив заболевания.

Литература

1. Ивашкин, В.Т. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста / В.Т. Ивашкин, А.О. Буевров. — М.: Издательский дом «М-Вести», 2001.
2. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули. — М.: ГЕОТАР МЕДИЦИНА, 1999. — 797 с.
3. Balasubramaniam, K. Primary sclerosing cholangitis with normal serum alkaline phosphatase activity / K. Balasubramaniam, R.H. Wiesner, N.F. LaRusso // Gastroenterology. — 1988. — Vol. 95. — P. 1395-1398.
4. Cooper, J.F. Symptomatic sclerosing cholangitis in patients with normal alkaline phosphatase: two case reports and a review of literature / J.F. Cooper, E.J. Brand // Amer. J. Gastroenterol. — 1988. — Vol. 83. — P. 308-311.
5. Dickson, E.R. Primary sclerosing cholangitis refinement and validation of survival models / E.R. Dickson, P.A. Murtaugh, R.H. Wiesner [et al.] // Gastroenterology. — 1992. — Vol. 103. — P. 1893-1901.
6. Graziadei, I.W. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis / I.W. Graziadei, R.H. Wiesner, P.J. Marotta [et al.] // Hepatology. — 1999. — Vol. 30. — P. 1121-1127.

7. Harmatz, A. Hepatobiliary manifestation of inflammatory bowel disease / A. Harmatz // *Med. Clin. North. Am.* 1994. – Vol. 78. – P.1387.
8. Harrison, J. The role of orthotopic liver Transplantation in the management of primary sclerosing cholangitis / J. Harrison, McMaster // *Hepatology.* - 1990. - Vol. 20, suppl. - P. 14-19.
9. Lazaridis, K.N. Primary sclerosing cholangitis / K.N. Lazaridis, R.H. Wiesner, M.K. Porayko [et al.] // In: Schiff, s disease of the liver. 8th ed.-Lippincott-Raen. - 1999. - P. 649-670.
10. Nichols, J.C. Diagnostic role of serum CA 19-9 for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis / J.C. Nichols, G.J. Gores, N.F. LaRusso [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 1993. – Vol. 68. – P. 874.
11. Olsson, R. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis / R. Olsson, A. Danielsson, G. Jarnerot [et al.] // *Gastroenterology.* – 1991. – Vol. 100. – P. 1319-1323.
12. Schramm, C. Combined therapy with azathiopine, prednisalon, and ursodial in patients with primary sclerosing cholangitis. – A case series / C. Schramm, P. Schirmacher, Helmreich-Becker [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1999/ – Vol. 131. – P. 943-946.
13. Vierling, J.M. Hepatobiliary disease in patients with inflammatory bowel disease. In: Targan S, Shamahan F. Eds. *Inflammatory Bowel Disease: From Bench tj bedside* / J.M. Vierling // Baltimore, Williams & Wilkins. – 1994. – P. 654.
14. Wiesner, R.H. Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis / R.H. Wiesner, P.M. Grambsch, E.R. Dickson [et al.] // *Hepatology.* - 1989. - Vol. 10. - P. 430-436.