Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России)

РЕФЕРАТ

Тема реферата: **Первичный склерозирующий холангит.**

Ф.И.О клинического ординатора: Томашевская Ю.И.
Ф.И.О. руководителя: д.м.н., проф. Первова О.В.

Оглавление

1. Введение.....	2
2. Эпидемиология.....	2
3. Этиология и патогенез.....	2
4. Клиническая картина.....	3
5. Диагностика.....	3
6. Инструментальные исследования.....	5
7. Диф. диагностика.....	5
8. Осложнения.....	7
9. Лечение.....	8
10.Список литературы.....	10
11. Табл №1,2.....	11

Введение

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) – это хроническое холестатическое заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся негнойным деструктивным воспалением, облитерирующим склерозом и сегментарной дилатацией внутри- и внепеченочных желчных протоков, имеющее прогрессирующее течение и приводящее к развитию вторичного билиарного цирроза печени, портальной гипертензии и печеночной недостаточности. Заболевание впервые описано в 1924 г. P.Delbet. Термин "ПСХ" стал использоваться с 60-х годов для обозначения хронических заболеваний, характеризующихся утолщением, уплотнением, неравномерным сужением вне- и внутripеченочных желчных протоков, причина поражения которых оставалась не выясненной. Диагноз устанавливался во время операции или на аутопсии. До конца 70-х годов прошлого столетия заболевание считалось крайне редким. Было описано всего около 100 случаев ПСХ. Внедрение в клиническую практику эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) позволило почти в 2 раза чаще диагностировать это заболевание.

Эпидемиология

ПСХ – это главным образом заболевание молодых мужчин в возрасте от 25 до 40 лет. В настоящее время отсутствуют данные об истинной распространенности ПСХ. Это обусловлено, с одной стороны, возможностью длительного бессимптомного течения заболевания, а с другой – тем, что статистические данные во многом опираются на факт частой ассоциации ПСХ с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), в первую очередь с неспецифическим язвенным колитом (НЯК). Таким образом, расчет распространенности ПСХ производится на основании частоты выявляемости НЯК.

Распространенность ПСХ у пациентов с ВЗК, по разным наблюдениям, колеблется от 2,4 до 7,5%. Частота ПСХ, рассчитанная на основе распространенности НЯК в Швеции (1991), составила 6,3 случая на 100 000 населения. Однако ПСХ не всегда ассоциируется с воспалительными заболеваниями кишечника. Имеется широкий диапазон распространенности НЯК у пациентов с ПСХ. В Японии эта ассоциация наблюдается всего у 22% пациентов с ПСХ, в Испании – у 44%, в Индии – у 50%, в США – у 71%. Самый высокий показатель (98%) установлен в исследовании, проведенном в Норвегии.

Этиология

Этиология ПСХ неизвестна. В качестве потенциальных этиопатогенетических факторов рассматриваются хроническая портальная бактериемия и токсемия, обусловленные повышенной проницаемостью кишечной стенки; токсическое действие гидрофобных желчных кислот, образующихся в воспаленной кишке под действием микрофлоры; вирусная инфекция (цитомегаловирус, реовирус 3-го типа). Изучается генетическая предрасположенность – выявлена ассоциация ПСХ с гаплотипами HLA-B8, DR2, DR3, DR6, DRw52a, A1. Исследуются аутоиммунные механизмы развития заболевания. Теория основана на результатах генетических исследований, поскольку многие аутоиммунные заболевания ассоциированы с указанными гаплотипами HLA. При ПСХ имеют место нарушения в системе гуморального и клеточного иммунитета. В сыворотке крови больных выявляются аутоантитела (pANCA, антигладкомышечные, антинуклеарные, антикардиолипиновые, антипероксидазные). Не исключается ишемическое повреждение артериол, питающих желчные протоки.

Клиническая картина

В 10–25% случаев заболевание протекает бессимптомно. Состояние больных многие годы остается удовлетворительным. Но даже при бессимптомном течении заболевание может прогрессировать с развитием цирроза печени. Поводом для обследования в таких случаях могут стать признаки портальной гипертензии, возникшие на поздней стадии заболевания (спленомегалия, асцит, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода.)

Первым проявлением заболевания нередко является повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) сыворотки крови. Может отмечаться гипертрансаминаземия. Развернутая картина заболевания складывается из нарастающей слабости, диффузного кожного зуда, желтухи. Появление в клинической картине ПСХ перемежающейся лихорадки обусловлено либо бактериальным холангитом, либо обострением сопутствующего НЯК, возможен также паранеопластический ее генез при развитии холангиокарциномы. Возникающие эпизоды абдоминальных болей чаще всего связаны с бактериальным холангитом. Нередко выявляются гепатомегалия, уменьшение массы тела. Если имеет место сопутствующий неспецифический язвенный колит, то он, как правило, бывает тотальным, легкой или средней степени тяжести. Диагноз ПСХ чаще устанавливается позднее диагноза заболевания кишечника.

Диагностика

При исследовании сыворотки крови выявляются признаки холестаза с повышением уровня ЩФ в 3 раза выше нормы и более. Обычно наблюдается гипербилирубинемия. Уровень сывороточных трансаминаз повышен, как правило, не более чем в 5 раз. Наблюдается увеличение содержания меди и церулоплазмينا в сыворотке крови.

В 30% случаев имеет место повышение g-глобулинов, у 50% этих больных наблюдается преимущественное повышение уровня иммуноглобулинов класса М (IgM). В сыворотке крови в 26–85% наблюдений обнаруживаются перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (pANCA). pANCA выявляются как при сочетании ПСХ с НЯК, так и при изолированных формах поражения печени. Патогенетическое значение pANCA остается неясным. Возможно они поддерживают воспаление через дегрануляцию нейтрофилов. Однако не исключено, что pANCA являются лишь эпифеноменом хронического воспаления и не участвуют в развитии ПСХ. После пересадки печени они не исчезают. Эти антитела обнаруживаются у 25% здоровых родственников больных ПСХ. В низком титре могут также выявляться антитела к гладкой мускулатуре и антинуклеарные антитела. В 81% случаев обнаруживаются антикардиолипиновые и антипероксидазные аутоантитела. По данным P.Angulo, J.Peter и соавт., содержание антикардиолипиновых антител коррелирует с гистологической стадией заболевания, что позволяет их использовать в качестве прогностического маркера. В 5% случаев отмечается эозинофилия.

Морфологическая картина

Гистологические изменения в печени на ранних стадиях ПСХ представлены портальной и перипортальной инфильтрацией лимфоцитами и нейтрофилами, иногда макрофагами и эозинофилами. Вокруг желчных канальцев выявляют перидуктулярное воспаление. Наблюдаются дистрофические изменения и десквамация эпителия. В дальнейшем в портальных трактах развивается фиброз, приводящий к образованию вокруг мелких желчных протоков циркулярно-расположенных пучков соединительной ткани (симптом "луковичной шелухи"). В одних портальных трактах наблюдается исчезновение протоков, в других – они

пролиферируют. Поздние стадии заболевания характеризуются прогрессирующим фиброзом и трансформацией протоков в соединительнотканые тяжи. Близкорасположенные участки мелких протоков, подвергшиеся облитерирующему фиброзу, в поперечных срезах становятся похожи на ожерелье из маленьких соединительнотканых узелков. По аналогии с первичным билиарным циррозом (ПБЦ) в развитии ПСХ выделяют 4 гистологические стадии (табл. 1).

Инструментальные исследования

Важнейшим диагностическим методом ("золотым стандартом") для установления диагноза ПСХ является эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография. Основным критерием считается выявление участков неравномерного сужения и расширения (четкообразность) внутри- и внепеченочных желчных протоков. По ходу общего желчного протока могут обнаруживаться дивертикулоподобные выпячивания. Иногда в патологический процесс может вовлекаться желчный пузырь. Альтернативой ЭРХПГ на сегодняшний день является магнитно-резонансная холангиография – неинвазивный, высокоинформативный метод визуализации желчных протоков.

Первичный склерозирующий холангит малых протоков (small duct PSC)

Примерно у 20% больных ПСХ отсутствуют типичные изменения на холангиограмме. Эту сложную для диагностики форму обозначают как ПСХ малых протоков (small duct PSC). Ранее в литературе ее определяли как перихолангит. Многие годы этот термин был синонимичен изменениям печени, наблюдавшимся у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Для распознавания ПСХ малых протоков необходимо морфологическое исследование гепатобиоптата и проведение тщательной дифференциальной диагностики с заболеваниями, сопровождающимися внутripеченочным холестазом. Морфологическим признаком этой формы ПСХ является прежде всего фиброзирующий перихолангит, который выявляется не у всех больных. В большинстве случаев морфологическая картина представлена негнойным деструктивным холангитом с преимущественным поражением внутридольковых и септальных протоков, склерозированием портальных трактов, а также портальной и перипортальной инфильтрацией. В диагностике ПСХ малых протоков помощь оказывает наличие сопутствующего воспалительного заболевания кишечника. У таких пациентов (в частности, больных НЯК) даже минимальные изменения в виде некоторой пролиферации дуктул, портального отека позволяют предположить наличие ранней стадии ПСХ. Если при этом наблюдается исчезновение дуктул в одних портальных трактах и их пролиферация в других, то вероятность заболевания более высока.

Дифференциальная диагностика

Прежде всего необходимо проводить дифференциальную диагностику ПСХ со вторичным склерозирующим холангитом, который может развиваться вследствие холелитиаза, предшествующих операций на желчных протоках, а также хронического бактериального воспаления на фоне врожденных аномалий желчевыводящих путей (болезнь Кароли, кисты холедоха).

При прогрессирующей желтухе необходимо исключить холангиокарциному, в пользу которой свидетельствуют выраженные стриктуры и локальное расширение желчных протоков с наличием в их просвете полиповидных масс.

При проведении дифференциального диагноза необходимо исключать также заболевания печени, сопровождающиеся синдромом холестаза: первичный билиарный цирроз (ПБЦ), аутоиммунный холангит, лекарственные поражения печени, вирусный и алкогольный гепатиты, саркоидоз и др. (табл. 2).

ПБЦ встречается преимущественно у женщин среднего возраста. В сыворотке крови больных выявляются антимитохондриальные антитела (АМА) в высоком титре. Морфологические картины ПСХ и ПБЦ характеризуются деструктивным холангитом. Однако при ПСХ имеющаяся воспалительная инфильтрация чаще носит умеренный характер, в то время как при ПБЦ она значительно выражена. При первичном билиарном циррозе не наблюдается облитерирующий фиброз желчных протоков. В некоторых случаях морфологические картины ПСХ и ПБЦ настолько схожи, что трудно дифференцировать эти заболевания при микроскопическом исследовании.

При аутоиммунном холангите имеет место клинико-биохимический синдром холестаза и морфологические изменения, аналогичные ПБЦ. Однако антимитохондриальные анти- тела при аутоиммунном холангите отсутствуют.

Для исключения лекарственного гепатита необходим тщательный сбор анамнеза с выяснением применявшихся пациентом препаратов. Причинами внутрипеченочного холестаза могут быть анаболические стероиды, сульфаниламиды, эстрогены, фенотиазины и др. Идиопатическая дуктопения взрослых характеризуется прогрессирующим синдромом холестаза, отсутствием желчных протоков не менее чем в 50% портальных трактов, отсутствием ассоциации с ВЗК.

При сочетании типичных холангиографических и гистологических признаков ПСХ с выраженным цитолитическим синдромом (аланиновая трансаминаза [АлАТ] > 5 норм) необходимо учитывать возможность синдрома "перехлеста" ПСХ и аутоиммунного гепатита (overlap-syndrom). При этом в сыворотке крови пациентов выявляются антинуклеарные антитела в высоких титрах. Повышено содержание g-глобулинов. При морфологическом исследовании в воспалительном инфильтрате обнаруживаются значительное количество плазматических клеток, некрозы гепатоцитов.

Саркоидоз характеризуется картиной гранулематозного холангита и внутрипеченочного холестаза. У 90% больных имеются рентгенологические изменения в легких и прикорне- вых лимфатических узлах.

Течение ПСХ характеризуется хроническим прогрессирующим течением. Средняя продолжительность жизни больных с ПСХ составляет 11,9 года с момента установления диагноза. Имеются данные о более быстром прогрессировании заболевания, особенно у лиц с гаплотипом HLA DR4. У больных неуклонно нарастают холестатическая желтуха и печеночная недостаточность.

При сочетании ПСХ и НЯК повышен риск дисплазии кишечного эпителия и развития колоректального рака. У 5–20% пациентов течение ПСХ осложняется развитием холангиокарциномы. При этом наблюдается прогрессирование желтухи, нарастание уровня маркеров холестаза, прогрессирующее снижение массы тела. Однако в 30% наблюдений холангиокарцинома на фоне ПСХ не сопровождается какими-либо клиническими или лабораторными изменениями.

Осложнения

Портальная гипертензия.

У больных с последними стадиями ПСХ часто развиваются осложнения портальной гипертензии: кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП), кровотечения из варикозно-расширенных вен, расположенных вокруг колостомы, асцит, спонтанный бактериальный перитонит, портосистемная энцефалопатия. Эти осложнения не являются специфичными для ПСХ, за исключением кровотечений из варикозно-расширенных вен, расположенных вокруг колостомы, у больных с ВЗК после проктоколэктомии. Остановить это кровотечение можно наложением портосистемного шунта или в некоторых случаях трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунта (ТВПШ). Данное осложнение можно предотвратить, наложив илеоанальный анастомоз. Эту операцию выполняют больным ПСХ, нуждающимся в проктоколэктомии по поводу неспецифического язвенного колита. Таким образом удастся избежать формирования илеальной стомы.

Осложнения хронического холестаза.

К ним относятся слабость, зуд, стеаторея, дефицит жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К), остеопороз. Слабость и зуд - наиболее частые симптомы ПСХ, которые могут снижать качество жизни пациентов.

Стеаторея связана с дефицитом жирорастворимых витаминов и пониженной дуоденальной концентрацией желчных кислот, которая приводит к уменьшению образования мицелл. Стеаторея у больных ПСХ может быть обусловлена также хроническим панкреатитом и целиакией.

Дефицит жирорастворимых витаминов обычно наблюдается у больных с желтухой и в цирротической стадии заболевания. Остеопороз встречается почти у половины больных и характеризуется высоким риском нетравматических переломов.

Специфичные осложнения. ПСХ характеризуется развитием ряда специфичных осложнений, к которым относятся бактериальный холангит, желчнокаменная болезнь, стриктуры желчных протоков, холангиокарцинома.

Бактериальный холангит часто развивается при наличии обструктивных стриктур и у больных, перенесших операцию на желчных путях. У 30% больных ПСХ встречаются камни желчного пузыря и протоков.

Приблизительно у 20% формируется обструктивная стриктура билиарного тракта. Наиболее часто стриктура располагается в области ворот, однако может быть в общем желчном и общем печеночном протоках. В этих случаях надо воздержаться от хирургических реконструктивных операций и отдать предпочтение эндоскопической или чрескожной баллонной дилатации.

Длительные наблюдения за больными ПСХ показали, что у 30% больных может развиваться холангиокарцинома (ХКЦ). У больных ПСХ с язвенным колитом риск развития ХКЦ в 3-4 раза выше. Высказано предположение, что длительное течение язвенного колита и курение являются независимыми факторами риска развития опухолей гепатобилиарной зоны при ПСХ. ХКЦ очень трудно диагностировать у больных ПСХ, поскольку отсутствуют серологические маркеры, а цитологическое исследование неинформативно на ранних стадиях болезни. Предполагается, что определение сывороточного опухолевого маркера СА 19-9 может быть полезным в диагностике ХКЦ. Для уточнения специфичности и чувствительности этого маркера в качестве скрининга ХКЦ нужны дальнейшие исследования.

Лечение ПСХ

Специфического лечения ПСХ не существует.

Медикаментозное лечение.

Используются: купруретическая терапия (D- пеницилламин), антифиброгенетическая (колхицин), иммуносупрессивная (преднизолон, азатиоприн, циклоспорин, метотрексат, урсодезоксихолевая кислота).

Контролируемые клинические исследования, опирающиеся на клинические, биохимические, рентгенологические и гистологические данные, показали, что D - пеницилламин, циклоспорин, метотрексат и колхицин не оказывают выраженного влияния на прогрессирование заболевания.

Урсодезоксихолевая кислота (УРСОСАН) - единственный препарат, который в низких (10мг/кг) и средних (13-15 мг/кг) дозах улучшает биохимические показатели, но не влияет на клиническую картину заболевания, гистологическую картину и сроки выживаемости. При назначении высокой дозы УДХК (20мг/кг) отмечено снижение уровня щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы, прекращение гистологической прогрессии.

Чрескожная и/или эндоскопическая холангиопластика.

Применение холангиопластики уменьшает выраженность желтухи и купирует бактериальный холангит, но не замедляет прогрессирование заболевания.

Хирургическое лечение.

Выполняют реконструктивные операции на желчных путях, проктоколэктомии, трансплантацию печени.

Реконструктивные операции на желчных путях позволяют облегчить симптомы и исключить ХКЦ, однако не влияют на прогрессирование заболевания.

Проктоколэктомия, выполняемая у больных с тяжелыми ВЗК, раком толстой кишки или дисплазией, не влияет на прогрессирование ПСХ.

Купирование симптомов хронического холестаза.

Кожный зуд часто беспокоит больных ПСХ и ухудшает качество их жизни. Для купирования кожного зуда применяют холестирамин, активированный уголь, фенобарбитал, рифампицин, антагонист опиоидных рецепторов (налуксон), плазмаферез, гемосорбцию.

Пациенты с дефицитом жирорастворимых витаминов должны получать заместительную терапию. Эффективного лечения остеопороза не разработано. По мере необходимости корректируют недостаток витаминов, дополнительно применяют кальций, эстрогены (у женщин в постменопаузе).

Лечение специфичных осложнений.

Для лечения бактериального холангита применяют внутривенное введение антибиотиков широкого спектра действия. Часто эффективна профилактика ципрофлоксацином, который достигает высокой концентрации в желчи.

Если образуются стриктуры, которые проявляются желтухой, зудом и бактериальным холангитом, то следует проводить эндоскопическую или чрескожную баллонную дилатацию. Часто нужна установка длинных стентов. Во всех случаях с целью исключения ХКЦ необходимо цитологическое исследование желчи и соскоба.

При развитии холангиокарциномы прогноз крайне неблагоприятный, она плохо поддается лучевой и химиотерапии. Во многих трансплантационных программах сочетание ПСХ с ХКЦ считается абсолютным или относительным противопоказанием к трансплантации печени.

Осложнения портальной гипертензии.

При кровотечениях из ВРВП лучшим методом лечения является склеротерапия или эндоскопическое лигирование вен.

Трансплантация печени считается средством выбора для больных с конечной стадией ПСХ. Выживаемость в течение года составляет 90%, в течение 5 лет - 75%. При наличии в анамнезе операций на желчных путях трансплантацию печени выполнить труднее, увеличивается также частота посттрансплантационных осложнений. У 15-20% больных после трансплантации отмечается рецидив ПСХ.

Список литературы

1. <https://internist.ru/upload/iblock/a63/a63e8200129dcadd9e4d00710da946da.pdf>
2. Артемьева, Кулезнева, Коханенко: Повреждения и рубцовые стриктуры желчных протоков -2018
3. Елена Лялюкова, Д. И. Трухан, И. А. Викторова: Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей -2012
4. Тельман И.М.: Хирургия желчного пузыря и желчных протоков- 1963.
5. Райхельсон К.Л., Пащенко Е.В., Марченко Н.В.: Первичный склерозирующий холангит- 2017
6. Мухин Н.А., Александрова Е.А., Бурневич Э.З.:Первичный склерозирующий холангит как системное заболевание -2015.