

Актуальные вопросы диагностики и лечения первичного склерозирующего холангита (по материалам Российского Консенсуса по диагностике и лечению первичного склерозирующего холангита. Москва, 2018 г.)

Е.В. Винницкая¹, С.Р. Абдулхаков², Д.Т. Абдурахманов³, Р.Б. Алиханов¹, И.Г. Бакулин⁴, Е.А. Белоусова⁵, А.О. Буеверов³, Э.З. Бурневич³, М.Г. Ефанов¹, Е.Ю. Еремина⁶, Т.М. Игнатова³, Л.Ю. Ильченко⁷, Г.Г. Кармазановский⁸, О.В. Князев¹, Ю.В. Кулезнева¹, Т.Н. Лопаткина³, Т.П. Некрасова³, И.Г. Никитин⁷, В.В. Павленко⁹, А.И. Парфенов¹, С.Д. Подымова¹, К.А. Райхельсон¹⁰, А.Р. Рейзис¹³, Р.Г. Сайфутдинов¹¹, Е.В. Сказываева⁴, В.Е. Сюткин¹², С.Г. Хомерики¹, Т.Ю. Хайменова¹, Ю.Г. Сандлер¹

Учреждение, на базе которого выполнена работа: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы (ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», ДЗМ), г. Москва.

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

³ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

⁶Медицинский институт ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁸ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия;

⁹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия;

¹⁰ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Санкт-Петербург, Россия;

¹¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия;

¹²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия;

¹³ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация

Статья публикуется по результатам Российского Консенсуса по диагностике и лечению первичного склерозирующего холангита (ПСХ), рассмотренного на 44-й ежегодной Научной сессии ЦНИИГ «Персонализированная медицина в эпоху стандартов» (1 марта 2018 г.). Цель публикации – осветить актуальные вопросы классификации диагностики и лечения пациентов с ПСХ, вызывающие наибольший интерес специалистов. Актуальность проблемы определяется многовариантностью клинических проявлений, часто бессимптомным течением, тяжелым прогнозом, сложностью диагностики и недостаточной изученностью ПСХ, естественное течение которого в ряде случаев можно рассматривать как функцию со многими переменными с точки зрения характера и скорости прогрессирования с многочисленными возможными клиническими исходами. Помимо прогрессирования до портальной гипертензии, цирроза и его осложнений, при ПСХ на первый план могут выходить клинические проявления обтурационной желтухи, бактериального холангита, холангиокарциномы и колоректального рака. Магнитно-резонансная холангиография – основной метод лучевой диагностики ПСХ, который позволяет получить изображение желчных протоков неизвазивным способом. Применение биопсии печени наиболее оправдано при подозрении на ПСХ малых протоков, аутоиммунный перекрестный синдром ПСХ/аутоиммунного гепатита, IgG4-склерозирующий холангит. В настоящее время лекарственного препарата, который зарегистрирован по показанию «первичный склерозирующий холангит», способного существенно изменить течение и прогноз заболевания, не существует. Отсутствует единая точка зрения относительно эффективности и целесообразности применения урсодезоксихолевой кислоты и ее дозировки при ПСХ. Таким образом, ранняя диагностика и определение фенотипа ПСХ имеют клиническое значение, так как позволяют определить тактику лечения, выявление и профилактику осложнений.

Ключевые слова: первичный склерозирующий холангит, фенотипы, биопсия печени, магнитно-резонансная холангиография, урсодезоксихолевая кислота.

Для цитирования: Винницкая Е.В., Абдулхаков С.Р., Абдурахманов Д.Т. и др. Актуальные вопросы диагностики и лечения первичного склерозирующего холангита (по материалам Российского Консенсуса по диагностике и лечению первичного склерозирующего холангита. Москва, 2018 г.). Терапевтический архив. 2019; 91 (2): 9–15. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000075

Important problems in the diagnosis and treatment of primary sclerosing cholangitis (based on the Russian consensus on diagnosis and treatment autoimmune hepatitis. Moscow, 2018)

E.V. Vinnitskaya¹, S.R. Abdulkhakov², D.T. Abdurakhmanov³, R.B. Alikhanov¹, I.G. Bakulin⁴, E.A. Belousova⁵, A.O. Bueverov³,

E.Z. Burnevitch³, M.G. Efanov¹, E.Yu. Eremina⁶, T.M. Ignatova³, L.Yu. Ilchenko⁷, G.G. Karmazanovsky⁸, O.V. Knyazev¹, Yu.V. Kulezneva¹, T.N. Lopatkina³, T.P. Nekrasova³, I.G. Nikitin⁷, V.V. Pavlenko⁹, A.I. Parfenov¹, S.D. Podymova¹, K.L. Raichelson¹⁰, A.R. Reisis¹³, R.G. Sayfutdinov¹¹, E.V. Skazyvaeva⁴, V.E. Syutkin¹², S.G. Khomeriki¹, T.Yu. Haimenova¹, Yu.G. Sandler¹

¹A.S. Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia;

²Kazan Federal University, Kazan, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

⁵M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

⁶Medical Institut of the N.P. Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia;

⁷N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

⁸A.V. Vishnevsky Institute of Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

⁹Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Stavropol, Russia;

¹⁰St Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

¹¹Kazan State Medical Academy – the Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

¹²N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medical Care of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia;

¹³Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers, Moscow, Russia

The article is published based on the results of the Russian Consensus on the diagnosis and treatment of primary sclerosing cholangitis (PSC), discussed at the 44th annual Scientific Session of the CNIIG "Personalized Medicine in the Era of Standards" (March 1, 2018). The aim of the review is to highlight the current issues of classification of diagnosis and treatment of patients with PSC, which causes the greatest interest of specialists. The urgency of the problem is determined by the multivariate nature of the clinical manifestations, by often asymptomatic flow, severe prognosis, complexity of diagnosis and insufficient study of PSC, the natural course of which in some cases can be considered as a function with many variables in terms of the nature and speed of progression with numerous possible clinical outcomes. In addition to progression to portal hypertension, cirrhosis and its complications, PSC can be accompanied by clinical manifestations of obstructive jaundice, bacterial cholangitis, cholangiocarcinoma and colorectal cancer. Magnetic resonance cholangiography is the main method of radial diagnostics of PSC, which allows to obtain an image of bile ducts in an un-invasive way. The use of liver biopsy is best justified when there is a suspicion of small-diameter PSC, autoimmune cross-syndrome PSC-AIG, IgG4-sclerosing cholangitis. Currently, a drug registered to treat primary sclerosing cholangitis which can significantly change the course and prognosis of the disease does not exist. There is no unified view on the effectiveness and usefulness of ursodeoxycholic acid and its dosage in PSC. Early diagnosis and determination of the phenotype of PSC is of clinical importance. It allows to determine the tactics of treatment, detection and prevention of complications

Keywords: primary sclerosing cholangitis, phenotypes, liver biopsy, magnetic resonance cholangiography, ursodeoxycholic acid.

For citation: Vinnitskaya E.V., Abdulkhakov S.R., Abdurakhmanov D.T., et al. Important problems in the diagnosis and treatment of primary sclerosing cholangitis (based on the Russian consensus on diagnosis and treatment autoimmune hepatitis. Moscow, 2018). Therapeutic Archive. 2019; 91 (2): 9–15. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000075

АИГ – аутоиммунный гепатит

БК – болезнь Крона

БП – биопсия печени

ВГН – верхняя граница нормы

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ГТП – гамма-глутамилтранспептидаза

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

КРР – колоректальный рак

МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОТП – ортотопическая трансплантация печени

ПС – перекрестный синдром

ПСХ – первичный склерозирующий холангит

ПСХ/АИГ – первичный склерозирующий холангит с признаками аутоиммунного гепатита

ПСХкрп – первичный склерозирующий холангит со стриктурами крупных протоков

ПСХмпр – первичный склерозирующий холангит со стриктурами малых протоков

УДХК – урсодезоксихолевая кислота

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХК – холангиокарцинома

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

ЯК – язвенный колит

ANA – антиядерные антитела

ASMA – антитела к гладкой мускулатуре

IgG4-CX – IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит

pANCA – перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела

Введение

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) – хроническое холестатическое заболевание печени неустановленной этиологии, характеризующееся негнойным деструктивным воспалением, облитерирующим фиброзом и сегментарной дилатацией внутри- и/или внепеченочных желчных протоков (уровень доказательности III).

Естественное течение ПСХ приводит к развитию вторичного билиарного цирроза печени, портальной гипертензии и печеночной недостаточности, может осложняться холангитами бактериальной этиологии, стеатореей, дефицитом жирорастворимых витаминов, остеопорозом, а также развитием холангио- и гепатоцеллюлярной карциномы (ХК и ГЦК), колоректального рака (КРР).

1.1. Эпидемиология

ПСХ – редко встречающееся заболевание, которое часто относят к орфанным. Представления об истинной распространенности ПСХ ограничены в связи с многообразием клинических проявлений, длительностью бессимптомного течения. В последние годы во всех странах мира отмечается тенденция к росту заболеваемости ПСХ, что, вероятно, обусловлено растущими возможностями диагностики, в частности широким внедрением магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ). Данные по заболеваемости в странах мира колеблются в пределах от 0 до 1,3 случая на 100 тыс. населения в год, а распространенности – от 0 до 16,2 на 100 тыс. [1]. В Российской Федерации эпидемиологические исследования по

распространенности и встречаемости ПСХ до последнего времени не проводились.

1.2. Этиология и патогенез

Этиология ПСХ до конца не изучена. Существует целый ряд различных моделей патогенеза и множество предложений по клиническим исследованиям так называемых

индивидуальных биологических механизмов развития ПСХ [2]. Доказано значение генетических факторов в этиопатогенезе ПСХ. Выделено несколько гаплотипов генов главного комплекса гистосовместимости, наиболее часто встречающихся при ПСХ [3, 4]. Генетически-фенотипические ассоциации иллюстрируют значимость иммунного ответа в патогенезе ПСХ и его взаимодействия с микробиомом человека. Интерес представляет гипотеза существования субпопуляции долгоживущих Т-лимфоцитов, хранящих информацию о ранее действовавших антигенах. Так называемые клетки памяти, присутствуя и в печени, и в кишечнике пациентов с ПСХ, ассоциированным с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), при стимуляции общими антигенами активируются и обеспечивают вторичный иммунный ответ в более краткие сроки [5, 6].

Сведения об авторах:

Абдулхаков Сайяр Рустамович – к.м.н., с.н.с., ФГАОУ ВО КФУ

Абдурахманов Джамал Тинович – д.м.н., проф., ФБГОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Алиханов Руслан Богданович – к.м.н., зав. отд-нием хирургии печени и поджелудочной железы ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ

Бакулин Игорь Геннадьевич – д.м.н., проф., ФБГОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

Белоусова Елена Александровна – д.м.н., проф., зав. каф. гастроэнтерологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Буверов Алексей Олегович – д.м.н., профессор, ФБГОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Буревич Эдуард Збигневич – к.м.н., ФБГОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Ефанов Михаил Германович – д.м.н., проф., руководитель отд. гепатобилиарной хирургии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ

Еремينا Елена Юрьевна – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней Медицинского института ФБГОУ ВО «НИМГУ им. Н.П. Огарева»

Игнатова Татьяна Михайловна – д.м.н., ФБГОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Ильченко Людмила Юрьевна – д.м.н., проф., ФБГОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Кармазановский Григорий Григорьевич – д.м.н., проф., ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского»

Князев Олег Владимирович – д.м.н., зав. отд-нием воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ

Кулезнева Юлия Валерьевна – д.м.н., зав. отд. лучевых методов диагностики и лечения ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ

Лопаткина Татьяна Николаевна – к.м.н., доц., ФБГОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Некрасова Татьяна Петровна – к.м.н., доц. каф. патологической анатомии ФБГОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Никитин Игорь Геннадьевич – д.м.н., проф., ФБГОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Павленко Владимир Васильевич – д.м.н., проф., зав. каф. терапии ФБГОУ ВО СтГМУ

Парфенов Асфольд Иванович – д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ

Подьмова Светлана Дмитриевна – д.м.н., проф., в.н.с. отд. гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ

Райхельсон Карина Леонидовна – д.м.н., проф. научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Института высоких медицинских технологий ФБГОУ ВО СПбГУ

Рейзис Ара Романовна – д.м.н., проф. научно-консультативного клинико-диагностического центра ЦНИИ Эпидемиологии

Сайфутдинов Рафик Галимзянович – д.м.н., проф., зав. каф. КГМА – филиал ФБГОУ ДПО РМАНПО

Сандлер Юлия Григорьевна – к.м.н., с.н.с. научно-исследовательского отд. гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ

Сказываева Екатерина Васильевна – к.м.н., врач-терапевт и гастроэнтеролог ФБГОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

Сюткин Владимир Евгеньевич – д.м.н., проф., ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ

Хомерики Сергей Германович – д.м.н., проф., зав. лаб. патоморфологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ

Хайменова Татьяна Юрьевна – к.м.н., зав. отд-нием заболеваний ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ

2. Классификация

Классификации ПСХ, удовлетворяющей всем правилам создания классификационной системы, до настоящего времени не разработано. Наибольший интерес на сегодняшний день представляет классификация ПСХ, основанная на различии фенотипов. Применительно к ПСХ фенотип характеризуется определенной чертой или совокупностью признаков, определяющих различия между пациентами с ПСХ, связанные с клинически значимыми исходами заболевания (клинические проявления, обострения, ответ на терапию, темпы прогрессирования заболевания, смерть или трансплантация печени). Результаты последних генетических и иммунологических исследований позволили выделить следующие фенотипические формы ПСХ [7] (**см. таблицу**).

Резюме. В клиническом диагнозе ПСХ целесообразно отражение фенотипа заболевания: ПСХ малых протоков, ПСХ крупных протоков, ПСХ с наличием доминантной стриктуры, ПСХ с признаками АИГ, ПСХ, ассоциированный с ВЗК (ЯК или БК), IgG4-СХ (уровень доказательности III). При формулировании диагноза целесообразно отражать наличие гепатобилиарных и внепеченочных осложнений, ассоциацию с другими иммуноопосредованными заболеваниями (уровень доказательности III).

3. Диагностические критерии ПСХ

Патогномоничных критериев диагностики ПСХ не существует. Диагноз формулируется на основании совокупности данных анамнеза, клинической картины, повышения сывороточных маркеров холестаза (щелочной фосфатазы – ЩФ, гамма-глутамилтранспептидазы – ГГТП), МРТ-холангиографии и гистологических изменений (уровень доказательности II).

3.1. Жалобы и анамнез. Особенностью ПСХ является длительное отсутствие клинической симптоматики. В 50% случаев болезнь, как правило, диагностируется лишь при изменении функциональных проб печени. Следует выделять основные, наиболее часто встречающиеся клинические симптомы ПСХ (абдоминальная боль, желтуха, кожный зуд, расчесы кожи, лихорадка, слабость, потеря массы тела, печеночная недостаточность, асцит, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, бактериальный холангит, бессимптомное течение) [8]. Проявления рецидивирующего

Контактная информация:

Винницкая Елена Владимировна – д.м.н., зав. отд. гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» ДЗМ; тел.: +7(909)905-90-42; e-mail: e.vinnitskaya@mknc.ru

Классификация ПСХ по фенотипу [7]**В зависимости от возраста манифестации ПСХ**

Дети – чаще аутоиммунный перекрестный синдром
 Молодые – типичное более агрессивное течение
 Пожилой и старческий возраст

По степени вовлеченности желчных протоков

ПСХ крупных протоков ПСХ внепеченочных протоков
 ПСХ внутривнутрипеченочных протоков
 Сочетание ПСХ внутри- и внепеченочных протоков
 ПСХ с доминантной стриктурой

ПСХ малых протоков

Относительно ассоциации ПСХ с ВЗК

ЯК – тотальный колит с мягким течением и вовлечением дистальных отделов тонкой кишки
 БК – более часто при ПСХ малых протоков (характеризуется более благоприятным исходом)
 Неуточненный колит
 Колит без клинических проявлений – диагностируется только при колоноскопии (лучше исходы)

В зависимости от уровня концентрации в сыворотке крови IgG4

Нормальный уровень IgG4
 1–2 нормы – 10% ПСХ, может быть предиктором неблагоприятного исхода
 >2 норм – наиболее вероятно IgG4-CX

Относительно расовой или этнической принадлежности

Европейские страны
 Страны Африки
 Страны Азии

Примечание. ЯК – язвенный колит, БК – болезнь Крона, IgG4-CX – IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит.

синдрома общей интоксикации (лихорадка, ознобы) могут быть обусловлены обострением сопутствующего ВЗК, а также развитием ХК, часто осложняющей течение ПСХ [9].

3.2. Биохимические тесты, используемые в диагностике ПСХ. При биохимическом исследовании крови отличительной особенностью ПСХ является повышение активности ЩФ, не зависящее от уровня билирубина, ГГТП. ЩФ может быть единственным индикатором болезни при ее бессимптомном течении. Снижение ЩФ в сыворотке крови во время болезни является предиктором более благоприятного исхода и более длительного срока выживаемости без трансплантации печени, а также связано со снижением риска злокачественных новообразований [10, 11]. Уровень билирубина в сыворотке крови обычно на момент постановки диагноза ПСХ остается в пределах нормы, однако он может быть повышен у пациентов с продвинутыми стадиями заболевания, формированием стриктур, при присоединении холедохолитиаза [12].

3.3. Иммунологические тесты в диагностике ПСХ. При ПСХ аутоиммунные антитела выявляются в 97% случаев, однако обладают низкой специфичностью [13]. Чаще выявляются антиядерные антитела (ANA), антикардиолипидные антитела, перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (pANCA) [14]. Для установления диагноза ПСХ скрининг антител не требуется.

3.4. Морфологические изменения при ПСХ. Многообразие морфологических изменений при ПСХ обусловлено неравномерностью поражения желчных протоков и служит препятствием для широкого использования биопсии печени (БП). Применение БП наиболее оправдано в случае ПСХ малых протоков, при подозрении на аутоиммунный перекрестный синдром (ПС) ПСХ/аутоиммунного гепатита (АИГ), а также в диагностике IgG4-CX. Морфологическое исследование выявляет, наряду с признаками холестаза, перидуктальный фиброз с образованием фиброзных колец по

типу луковичной шелухи, сдавление просвета протока до полной облитерации, пролиферацию желчных протоков или дуктопению, холангиоэктазы, десквамацию эпителиальных клеток протоков, инфильтрацию вокруг протоков лимфогистиоцитарными элементами, полиморфноядерными нейтрофилами, причем плотность портальной инфильтрации невелика, особенно в сравнении с АИГ или ПБХ. При поражении крупных желчных протоков изменения в мелких протоках печени могут отсутствовать. Классическая картина фиброза желчных протоков по типу луковичной шелухи выявляется в среднем только у 10% больных [15].

Резюме. Клиническая картина ПСХ отличается чрезвычайной вариабельностью. Особенностью ПСХ является длительное отсутствие клинической симптоматики в 50% случаев, в 5% случаев диагноз ПСХ устанавливается на стадии цирроза печени (уровень доказательности III).

При биохимическом исследовании крови отличительной особенностью ПСХ является повышение активности ЩФ, не зависящее от уровня билирубина (уровень доказательности III).

Аутоиммунные антитела обладают низкой специфичностью. Для установления диагноза ПСХ скрининг антител не требуется (уровень доказательности III).

Проведение БП оправдано в случае ПСХ малых протоков, при подозрении на аутоиммунный перекрестный синдром ПСХ/АИГ, IgG4-CX (уровень доказательности III).

4. Лучевая диагностика ПСХ

4.1. Ультразвуковое исследование (УЗИ) является первым, но не основным методом в ряду инструментальных методов диагностики ПСХ. В силу невозможности получения полного изображения протоков на всех уровнях, а также из-за своей субъективности метод не может рекомендоваться в качестве основного [16].

4.2. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография. При вовлечении в процесс общего желчного и печеночного протоков определяется расширение по типу дивертикулообразных выпячиваний, с неровными контурами, деформацией, с множественными зонами сужения. МРХПГ является «золотым стандартом» диагностики ПСХ [17, 18]. По данным метаанализа, проведенного M. Dave и соавт., чувствительность и специфичность МРХПГ в диагностике в ПСХ составляют 86 и 94% соответственно [19].

4.3. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), в отличие от МРХПГ, не является методом выбора для диагностики ПСХ. Тем не менее МСКТ с контрастированием служит одним из способов дифференциальной диагностики ПСХ и опухолевого поражения желчных протоков (в первую очередь – опухоли Клацкина).

4.4. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) рассматривается как дополнительный уточняющий метод диагностики в тех случаях, когда по результатам МРХПГ и БП невозможно точно установить диагноз либо когда их выполнение противопоказано [20].

Резюме. Комплекс различных инвазивных и неинвазивных методов лучевой диагностики у больных с ПСХ позволяют получить достоверную информацию о состоянии желчных протоков, что в последующем имеет большое значение для выбора оптимальной тактики терапевтического и хирургического лечения (уровень доказательности II).

УЗИ является первым в ряду инструментальных методов диагностики ПСХ, однако не может быть основным (уровень доказательности III).

МРХПГ – основной метод лучевой диагностики ПСХ, который позволяет получить изображение желчных протоков неизвазивным способом (уровень доказательности III).

ЭРХПГ – метод диагностики в тех случаях, когда по результатам МРХПГ и БП невозможно точно установить диагноз либо когда их выполнение противопоказано (уровень доказательности III).

Для дифференциальной диагностики ПСХ и других поражений желчных протоков рекомендуется выполнение внутриспросветной биопсии.

5. Основные клинически значимые фенотипы ПСХ

5.1. ПСХ со структурами желчных протоков. Среди вариантов ПСХ, клиническая картина которых определяется наличием стриктур желчных протоков, выделяют:

- ПСХ со структурами крупных протоков (ПСХкрп) – классическая форма;
- ПСХ внепеченочных протоков;
- ПСХ внутрипеченочных протоков;
- сочетание ПСХ внутри- и внепеченочных протоков;
- ПСХ с доминантной стриктурой (более тяжелый прогноз, при этом чаще встречается ХГК).
- ПСХ малых протоков (ПСХмпр).

5.1.1. ПСХ со структурами крупных протоков. Классическая, наиболее часто встречающаяся форма ПСХкрп характеризуется наличием сегментарных стриктур с проксимальной дилатацией, четкообразными расширениями желчных протоков при холангиографии. Для классической формы ПСХ характерны преобладание мужчин (3:2), средний возраст (30–40 лет), наличие холестаза. В 60–80% случаев фиксируется сочетание с ВЗК. Доминантная стриктура наиболее часто описывается как стриктура менее 1,5 мм для общего желчного протока или 1,0 мм – для печеночного протока в 2 см от бифуркации, развивается приблизительно в 50% случаев ПСХ. Ряд исследований указывают на более неблаго-

приятный прогноз ПСХ при наличии доминантной стриктуры [9, 21] определяется высокая частота выявления ХК [22, 23].

5.1.2. ПСХ со структурами малых протоков диагностируется в тех случаях, когда клинические, биохимические и гистологические изменения явно указывают на наличие ПСХ, при отсутствии холангиографических изменений. ПСХмпр отличается от ПСХкрп более мягким течением и многими авторами расценивается как фенотипически обусловленная версия классической формы ПСХ. Естественное течение этой формы характеризуется более благоприятным прогнозом, менее частой трансформацией в ХК, более высокой продолжительностью жизни без трансплантации [24, 25]. На сегодняшний день нет окончательной ясности, является ли ПСХмпр ранней стадией ПСХкрп, более мягким вариантом течения болезни или отдельным заболеванием [8, 23].

Резюме. ПСХкрп – часто встречающаяся классическая форма ПСХ. Для ПСХкрп характерен более неблагоприятный прогноз при наличии доминантной стриктуры, при этом чаще встречается ХК.

Вариант ПСХмпр диагностируется в тех случаях, когда клинические, биохимические и гистологические изменения явно указывают на наличие ПСХ, при отсутствии холангиографических изменений (уровень доказательности III).

6. Перекрестные синдромы

Перекрестный синдром – ПСХ с признаками АИГ. АИГ и ПСХ рассматриваются как самостоятельные заболевания печени. Номенклатура и диагностические критерии для сочетаний аутоиммунных заболеваний печени не стандартизированы. При этом наличие такого сочетания, как АИГ/ПСХ, общепризнано. В качестве критериев «ПСХ с признаками АИГ» рекомендуют следующие: уровень аланинаминотрансферазы в 5 раз выше верхней границы нормы (ВГН); IgG сыворотки крови, превышающие ВГН в 2 раза; ANA, ASMA в диагностическом титре; морфологические критерии: некрозы, розеткообразование, портальное или перипортальное воспаление [8].

В отдельную группу выделяют аутоиммунный ПС ПСХ мелких протоков с АИГ (ПСХмпр/АИГ). Среди больных с ПС ПСХ/АИГ ПСХмпр встречается наиболее часто.

Резюме. Номенклатура сочетания АИГ и ПСХ не стандартизирована. В клинической практике следует пользоваться термином «первичный склерозирующий холангит с признаками аутоиммунного гепатита» (уровень доказательности IV).

В клинической практике рекомендуется выполнение БП всем пациентам с типичной холангиографической картиной ПСХ и с повышением активности аминотрансфераз ≥ 5 ВГН (уровень доказательности III).

Выполнение МРХПГ показано пациентам с АИГ, в особенности с дебютом до 25 лет, при наличии клинико-лабораторных признаков холестаза (уровень доказательности III).

Диагноз АИГ/ПСХ рекомендуется устанавливать при наличии типичной холангиографической или гистологической (перидуктулярный концентрический фиброз) картины ПСХ и перипортального гепатите с высокой некротическо-воспалительной активностью в биоптате (уровень доказательности III).

7. Первичный склерозирующий холангит, ассоциированный с ВЗК (ПСХ-ВЗК)

ПСХ-ВЗК – особый фенотип, дополняющий ранее определенные фенотипы (уровень доказательности III).

Всем больным ПСХ без признаков ВЗК рекомендуется проводить илеоколоноскопию для исключения

асимптомного/малосимптомного варианта ВЗК с биопсией (уровень доказательности III).

При установленном сочетании ПСХ-ВЗК, особенно с наличием ретроградного илеита, а также в отсутствие поражения прямой кишки, всем больным рекомендуется проведение илеоколоноскопии для уточнения активности воспаления в кишке (уровень доказательности III).

Сочетание ПСХ с ВЗК, особенно с ЯК, значительно повышает риск развития КРР. Таким больным рекомендуется регулярное проведение тотальной колоноскопии ежегодно или 1 раз в 2 года с биопсией из любых визуально подозрительных на неоплазию участков (уровень доказательности II).

Всем пациентам с ВЗК, у которых имеются отклонения биохимических печеночных показателей, особенно ЩФ и ГГТП, рекомендуется проведение МРПХГ для исключения ПСХ (уровень доказательности II).

Больные ПСХ-ВЗК ведутся по правилам ведения больных с ВЗК (уровень доказательности II). Рекомендуется применение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) у взрослых больных ПСХ в дозах от 13 до 20 мг/кг в сутки (уровень доказательности II).

8. IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит

IgG4-CX – особая форма склерозирующего холангита, характеризующаяся повышением сывороточного уровня IgG4, инфильтрацией IgG4-позитивными плазматическими клетками стенок желчных протоков в сочетании с фибротическими изменениями в них, а также положительным ответом на терапию кортикостероидами [26].

По клиническим проявлениям течение IgG4-CX и ПСХ практически неразличимо [27].

Для IgG4-CX характерно повышение концентрации IgG4 сыворотки крови свыше 135 мг/дл. Однако показатель не является строго специфичным [28, 29].

Резюме. Рекомендуется устанавливать диагноз IgG4-CX при сочетании биохимических, радиологических и гистологических признаков, среди которых повышенный уровень IgG4 в сыворотке крови, внутри- и внепеченочные билиарные стриктуры при МР-холангиографии, мультифокальные IgG4-лимфоплазматические инфильтрации, склерозирующий фиброз желчных протоков (уровень доказательности II).

9. Лечение первичного склерозирующего холангита

В настоящее время отсутствует какой-либо лекарственный препарат, способный существенно изменить течение и прогноз ПСХ.

Взгляды на эффективность УДХК не однозначны. Рандомизированные исследования высоких доз УДХК показали тенденцию к улучшению биохимических показателей, но дальнейшее повышение дозы не только не влияло на исход заболевания, но и вызывало серьезные побочные эффекты.

Рассматривая вопросы применения УДХК в практической медицине, ряд авторов, в частности J.H. Tabibian и K.D. Lindor [30], рекомендуют применение УДХК в средних дозах, а при снижении щелочной фосфатазы до 1,5 нормы – отмену препарата.

Антибактериальная терапия представляется одним из перспективных методов терапии ПСХ. Однако долгосрочное применение антибиотиков может быть связано с рядом побочных эффектов.

Перспективным является исследование эффективности и безопасности альтернативных методов воздействия на

кишечную микробиоту, таких как пребиотики, пробиотики или трансплантация фекальной микробиоты. Четкие критерии необходимости назначения иммуносупрессивной терапии при ПСХ с признаками АИГ отсутствуют. В соответствии с рядом рекомендаций при ПСХ, сопровождающемся повышением уровней аминотрансфераз более чем в пять раз от ВГН и повышением уровня IgG сыворотки крови в два раза, рекомендуется назначение иммуносупрессивной терапии. Доказательная база для этой терапии отсутствует. В клинической практике вопрос об инициации иммуносупрессивной терапии при ПСХ с признаками АИГ следует решать с учетом возможных осложнений, регулярно оценивать ответ на лечение, а также рассматривать щадящие стероидные средства для пациентов, нуждающихся в длительной терапии.

10. Показания к трансплантации печени при ПСХ

Ортопеченоческая трансплантация печени (ОТП) – метод радикального лечения больных с ПСХ, выживаемость реципиентов составляет 85 и 70% через 5 и 10 лет, соответственно [30]. Показания к ОТП при ПСХ существенно не отличаются от таковых при терминальных стадиях других болезней печени [31]. Приоритетность в проведении трансплантации у больных гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) на фоне ПСХ такая же, как и у больных ГЦР на фоне других болезней печени. Исходы ОТП у больных, получивших печень от живого донора, сопоставимы или лучше, чем у реципиентов посмертного донорства [32].

К особым показаниям к трансплантации у больных с ПСХ можно отнести:

- рефрактерный к терапии изнуряющий кожный зуд;
- частые бактериальные холангиты с более чем двумя эпизодами бактериемии или одним эпизодом сепсиса [33];
- ХК на ранних стадиях при тщательном отборе реципиентов (диаметром <3 см, без признаков метастазирования).

Возврат ПСХ наблюдается у 20–25% пациентов, перенесших трансплантацию, через 5–10 лет после ОТП. Возможно, при выборе поддерживающей иммуносупрессивной терапии циклоспорин и азатиоприн имеют преимущества перед такролимусом [34].

Заключение

Клинический полиморфизм ПСХ, тяжелый прогноз и недостаточная изученность вызывают огромный интерес к проблемам диагностики и лечения. Выделение клинически отличающихся фенотипов ПСХ, таких как ПСХ-ВЗК, ПСХмр, IgG4-CX, АИГ с признаками ПСХ и др., имеет несомненное клиническое значение. Являются ли эти фенотипы отражением различий в генотипе, патогенетических механизмах, приводящих к сходным клиническим проявлениям, или это просто вариации одного и того же заболевания, остается неясным.

Терапевтические подходы, ориентированные в первую очередь на терапию УДХК и иммуносупрессию, не доказали своей эффективности. Вероятно, сложность и клиническая гетерогенность этого заболевания обуславливают отрицательные результаты клинических испытаний, и только новые идеи и подходы к ПСХ смогут сдвинуть эту тенденцию. В направлении решения проблемы ПСХ разрабатывается таргетная «целевая терапия», означающая набор терапевтических стратегий, направленных на ингибирование либо изменение определенных молекул или межмолекулярных взаимодействий, занимающих ключевые позиции в патогенезе ПСХ.

Ведется поиск новых фармакологических подходов к лечению ПСХ, перспектив их развития с точки зрения терапевта, а также возможности наиболее рационального хирургического лечения.

Единственным радикальным методом лечения ПСХ остается ОТП.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Molodecky NA, Kareemi H, Parab R, et al. Incidence of primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2011;53(5):1590-9. doi: 10.1002/hep.24247
- Williamson KD, Chapman RW. New Therapeutic Strategies for Primary Sclerosing Cholangitis. *Semin Liver Dis*. 2016;36(1):5-14. doi: 10.1055/s-0035-1571274
- Karlsen TH, Franke A, Melum E, Kaser A, Hov JR, Balschun T, Lie BA, Bergquist A, Schramm C, Weismüller TJ, et al. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2010 Mar;138(3):1102-11. doi: 10.1053/j.gastro.2009.11.046
- Melum E, Franke A, Schramm C, Weismüller TJ, Gotthardt DN, Offner FA, Juran BD, Laerdahl JK, Labi V, Björnsson E, et al. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis identifies two non-HLA susceptibility loci. *Nat Genet*. 2011;43:17-9. doi: 10.1038/ng.728
- Grant AJ, Lalor PF, Salmi M, Jalkanen S, Adams DH. Homing of mucosal lymphocytes to the liver in the pathogenesis of hepatic complications of inflammatory bowel disease. *Lancet*. 2002;359(9301):150-7. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07374-9
- Seidel D, Eickmeier I, Kühl AA, Hamann A, Loddenkemper C, Schott E. CD8 T cells primed in the gut-associated lymphoid tissue induce immune-mediated cholangitis in mice. *Hepatology*. 2014;59(2):601-11. doi: 10.1002/hep.26702
- Sarkar S, Bowlus CL. PSC: multiple phenotypes, multiple approaches. *Clin Liver Dis*. 2016;20(1):67-77. doi: 10.1016/j.cld.2015.08.005
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009;51:237-67. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009
- Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, Gores GJ; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2010 Feb;51(2):660-78. doi: 10.1002/hep.23294
- Al Mamari S, Djordjevic J, Halliday JS, Chapman RW. Improvement of serum alkaline phosphatase to 1.5 upper limit of normal predicts better outcome and reduced risk of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2013;58:329-34. doi: 10.1016/j.jhep.2012.10.013
- Hilscher M, Enders FB, Carey EJ, Lindor KD, Tabibian JH. Alkaline phosphatase normalization is a biomarker of improved survival in primary sclerosing cholangitis. *Ann Hepatol*. 2016;15(2):246-53.
- Steele JL, Levy C, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis-approach to diagnosis. *Med Gen Med*. 2007;9:20. PMID: PMC1994832.
- Hov JR, Boberg KM, Karlsen TH. Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol*. 2008;14(24):3781-91. doi: 10.3748/wjg.14.3781
- Angulo P, Peter JB, Gershwin ME, DeSotel CK, Shoenfeld Y, Ahmed AE, Lindor KD. Serum autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2000;32:182-7. doi: 10.1016/s0168-8278(00)80061-6
- Ludwig J, Colina F, Poterucha JJ. Granulomas in primary sclerosing cholangitis. *Liver*. 1995;15:307-12. doi: 10.1111/j.1600-0676.1995.tb00690.x
- Anders BM, Anesa M, Trygve H, Roald FH, Odd HG, Mette V. Ultrasound and point shear wave elastography in livers of patients with primary sclerosing cholangitis. *Ultrasound Med Biol*. 2016;42(9):2146-55. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.04.016
- Aabakken L, Karlsen TH, Albert J, Arvanitakis M, et al. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *J Hepatol*. 2017 Jun;66(6):1265-81. doi: 10.1016/j.jhep.2017.02.013
- Schramm C, Eaton J, Ringe KI, Venkatesh S, Yamamura J; for the MRI working group of the IPSCSG (2017). Recommendations on the use of magnetic resonance imaging in PSC-A position statement from the International PSC Study Group. *Hepatology*. 2017;66:1675-88. doi: 10.1002/hep.29293
- Dave M, Elmunzer BJ, Dwamena BA, Higgins PDR. Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. *Radiology*. 2010;256(2). doi: 10.1148/radiol.10091953
- Lindor K, Kowdley K, Harrison E. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2015 Apr 14. doi: 10.1038/ajg.2015.112
- Rudolph G, Gotthardt D, Kloters-Plachky P, et al. Influence of dominant bile duct stenoses and biliary infections on outcome in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2009;51(1):149-55. doi: 10.1148/radiol.10091953
- Chapman MH, Webster GJ, Bannoo S, et al. Cholangiocarcinoma and dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis: A 25-year single-centre experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24(9):1051-8. doi: 10.1097/meg.0b013e3283554bbf
- Björnsson E. Small-duct primary sclerosing cholangitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009;11(1):37-41. doi: 10.1007/s11894-009-0006-6
- Björnsson E, Olsson R, Bergquist A, et al. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2008;134(4):975-80. doi: 10.1053/j.gastro.2008.01.042
- Björnsson E, Boberg KM, Cullen S, Fleming K, Clausen OP, Fausa O, Schrumpf E, Chapman RW. Patients with small duct primary sclerosing cholangitis have a favourable long term prognosis. *Gut*. 2002;51:731-5. doi: 10.1136/gut.51.5.731
- Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, et al.; Second International Symposium on IgG4-Related Disease. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheum*. 2015;67(7):1688-99. doi: 10.1002/art.39132
- Culver EL, Chapman RW. Systematic review: management options for primary sclerosing cholangitis and its variant forms – IgG4-associated cholangitis and overlap with autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(12):1273-91. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04658.x
- Zhou XP, Liu B, Xu Q, Yang Y, He CX, Zuo YG, Liu YH. Serum levels of immunoglobulins G1 and G4 targeting the non-collagenous 16A domain of BP180 reflect bullous pemphigoid activity and predict bad prognosis. *Dermatology*. 2016;43(2):141-8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04658.x
- Ryu JH, Horie R, Sekiguchi H, Peikert T, Yi ES. Spectrum of Disorders Associated with Elevated Serum IgG4 Levels Encountered in Clinical Practice. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:232960. doi: 10.1155/2012/232960
- Rossi RE, Conte D, Massironi S. Primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease: an update. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28:123-31. doi: 10.1097/meg.0000000000000532
- Tischendorf JJ, Hecker H, Kruger M, et al. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: a single center study. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:107-14. doi: 10.1097/meg.0000000000000532
- Kashyap R, Safadjou S, Chen R, et al. Living donor and deceased donor liver transplantation for autoimmune and cholestatic liver diseases – an analysis of the UNOS database. *J Gastrointest Surg*. 2010;14:1362-9. doi: 10.1007/s11605-010-1256-1
- Goldberg D, Bittermann T, Makar G. Lack of standardization in exception points for patients with primary sclerosing cholangitis and bacterial cholangitis. *Am J Transplant*. 2012;12:1603-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03969.x
- De Vries AB, Janse M, Blokzijl H, Weersma RK. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol*. 2015;21:1956-71. doi: 10.3748/wjg.v21.i6.1956

Поступила 24.09.2018