



Н.Б. Губергриц

Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького

Сочетание первичного склерозирующего холангита и неспецифического язвенного колита у двух однояйцевых близнецов

Ключевые слова

Первичный склерозирующий холангит, генетическая предрасположенность, однояйцевые близнецы, урсодезоксихолевая кислота, будесонид.

Всякое зло, которое можно предвидеть, очень трудно предотвратить.

Пьер Буаст, французский филолог

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) — тяжелое прогрессирующее хроническое заболевание печени, протекающее с выраженным холестазом вследствие воспаления и фиброза преимущественно крупных желчных протоков. При ПСХ значительно повышен риск колоректального рака, холангиокарциномы и некоторых других злокачественных опухолей [16].

Несмотря на тяжелое течение заболевания, частое развитие осложнений, его этиология до настоящего времени не выяснена. Выдвинуто много гипотез патогенеза ПСХ, основными из которых являются следующие [19, 24, 30]: ПСХ — генетически обусловленное заболевание [4, 19, 30]; ПСХ — аутоиммунное заболевание [3, 24]; ПСХ является результатом воспалительной реакции на инфекционные агенты со стороны желчных путей, поступающие в печень по венам портальной системы из толстой кишки [6, 5, 14, 21]; ПСХ — холангиопатия с преимущественным поражением крупных желчных протоков, то есть относится к группе заболеваний желчных путей, при которых первично поражаются холангиоциты с последующим развитием холестаза [15, 28].

В нашей клинике мы обследовали и лечили двух однояйцевых близнецов, поэтому особый

интерес для нас представляла гипотеза о наличии генетической предрасположенности к развитию ПСХ. Подтверждением этой гипотезы является повышенная частота заболевания среди родственников первой линии — 0,7 % и сиблингов — 1,5 %, что в 100 раз больше, чем в общей популяции [4]. Кроме того, найдена ассоциация ПСХ с определенными аллелями главного комплекса гистосовместимости (МНС) и не-МНС-аллелями [7, 10–12, 13, 18, 29, 31]. Такие МНС-гаплотипы, как DR B1*1301, DR B1*0301, DR B1*1501, MICA*008 и некоторые другие имеют сильную ассоциацию с ПСХ [10, 18, 29]. Однако опубликованы также данные, ставящие под сомнение генетическую основу ПСХ. Ассоциация с некоторыми гаплотипами системы HLA (human leukocyte antigen) слабая и необязательна; результаты исследований относительно не-HLA полиморфизма противоречивы [29].

Хотя ПСХ часто ассоциируется с воспалительными заболеваниями толстой кишки (ВЗК), особенно с неспецифическим язвенным колитом (НЯК), генетические основы такой ассоциации не выяснены, как не определена и связь между системой HLA и ВЗК [16]. При ПСХ ВЗК диагностируют в 55–80 % случаев, а при ВЗК ПСХ — только в 3–6 % [16, 29].

В 2001 году мы обследовали пациента К., 25 лет, который страдал ПСХ, осложненным билиарным холангитом и вторичным билиарным циррозом печени. 7 лет назад ему был установлен диагноз НЯК с минимальной активностью с преимущественным поражением сигмовидной и прямой кишки. Во время пребывания больного в клинике НЯК был в стадии ремиссии. Больному назначили лечение цефалоспорином III поколения, метронидазолом и урсодезоксихолевой кислотой (УДХК). К сожалению, терапия оказалась неэффективной. У пациента прогрессировала анемия смешанной этиологии (гемолитическая и железододефицитная), появились артралгия, миалгия, тяжелые проявления мальабсорбции. Из-за тяжелого состояния больного выполнить эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию не представлялось возможным. Была произведена пункционная биопсия печени, при которой обнаружены выраженные внутриклеточный и внеклеточный холестаз, больше по периферии долек; скопления желчи в протоках портальных каналов; выраженный склероз с резким расширением портальных каналов; зернистая и вакуольная дистрофия гепатоцитов; множество ступенчатых и мостовидных некрозов; формирование ложных долек; резкая лимфогистиоцитарная инфильтрация с большим количеством сегментоядерных лейкоцитов, в том числе с гликогеном; лейкоциты в просвете и в стенке желчных протоков. Заключение: бактериальный холангит, хронический гепатит с исходом в цирроз, с выраженной активностью. Пациент умер из-за сепсиса на фоне множественных абсцессов печени.

У пациента К. есть брат (пациент В.). Они монозиготные близнецы. В возрасте 16 лет у пациента В. развился НЯК, и клиническое течение болезни было более тяжелым, чем у брата К.: обострения развивались чаще, сопровождалась значительными кровотечениями; при колоноскопии выявлено вовлечение всей левой половины толстой кишки. В 2001 году у пациента В. не было клинических проявлений ПСХ. Несмотря на это, мы тщательно его обследовали. У обоих братьев при иммуногенетическом анализе выявлена DR В1*1301. При биохимическом исследовании у пациента В. обнаружено повышение показателей щелочной фосфатазы — в 7 раз, γ -глутамилтранспептидазы — в 6 раз, АЛТ — в 1,7 раза при нормальных показателях билирубина. При первом обследовании НЯК у больного В. был в стадии ремиссии. У обоих братьев в крови обнаружены антинейтрофильные цитоплазматические антитела р-типа. Пациенту В. дважды была проведена пункционная биопсия печени —

в 2001 и 2005 гг. Результаты первой биопсии печени: склероз и пролиферация эпителия желчных протоков, крупные клеточные инфильтраты вокруг протоков, симптом «луковой шелухи». Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография: склерозирующий холангиопанкреатит. Больному В. установлен диагноз ПСХ в сочетании с НЯК.

Хотим обратить внимание на наличие у больного К. склерозирующего холангиопанкреатита и стеатореи. Главный панкреатический проток может поражаться при ПСХ. С другой стороны, крупные желчные протоки могут вовлекаться в процесс при аутоиммунном панкреатите (АИП) [16, 17, 20]. В дифференциальной диагностике между ПСХ и АИП имеет значение различная локализация стриктур общего желчного и панкреатического протоков. Кроме того, ПСХ часто сочетается с НЯК, а АИП — редко; при ПСХ поджелудочная железа не увеличена, а АИП часто протекает по типу псевдотуморозного панкреатита, то есть с увеличением головки поджелудочной железы; при ПСХ кортикостероиды малоэффективны, а при АИП — высокоэффективны [17, 20]. Учитывая, что у нашего больного склерозирующий холангит сочетался с НЯК, поджелудочная железа не была увеличена, мы решили, что сужения главного панкреатического протока являются внепеченочным проявлением ПСХ. Результатом поражения панкреатического протока, а также уменьшения количества желчи в просвете двенадцатиперстной кишки явилась стеаторея.

С 2001 года пациент В. получает следующее лечение: «Урсофальк» — 20 мг/кг постоянно, «Салофальк» — 1 г/сут курсами по 6–7 мес с перерывами по 2–3 месяца, «Буденофальк» — 6 мг/сут постоянно. Учитывая стеаторею, больной В. постоянно принимает «Креон» по 120 000 ЕД F.I.P. ежедневно.

Мы решили назначить пациенту В. препарат УДХК «Урсофальк». Этот выбор сделан на основании результатов доказательных исследований. По поводу эффективности УДХК при ПСХ проведены четыре плацебоконтролируемых исследований. Они показали, что лечение УДХК способствует значительному снижению уровня АЛТ, γ -глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы; в трех исследованиях получено уменьшение показателей билирубина; в трех — уменьшение воспалительной инфильтрации портальных трактов при сохранении изменений желчных протоков. Позитивное влияние УДХК на выраженность клинических проявлений ПСХ (зуд, общую слабость) остается сомнительным. Лечение должно быть постоянным (пожизнен-

ным), так как перерывы в приеме УДХК приводят к ухудшению течения заболевания [16].

Обычно при ПСХ назначают высокие дозы УДХК. Так, С. Rost и соавт. [22] исследовали 86 образцов желчи, полученных у 56 пациентов с ПСХ. УДХК эти больные принимали в дозах 10–32 мг/кг. Насыщение желчи УДХК повышалось при увеличении дозы препарата, но при дозе 22–25 мг/кг формировалось плато концентрации, то есть дальнейшее ее повышение было нецелесообразным. S.N. Cullen и соавт. [9] показали, что только при применении высоких доз УДХК (30 мг/кг) у больных ПСХ можно достичь продления жизни на 1–4 года. Авторы оценивали гистологические изменения печени по шкале Ludwig, которая учитывает активность воспаления и выраженность фиброза. На фоне терапии УДХК 30 мг/кг в течение двух лет по этой шкале изменения печени оставались стабильными, а в некоторых случаях отмечалось улучшение (19%). В исследовании A. Stiehl и соавт. [27] индекс риска Mayo оставался стабильным в течение длительного времени под влиянием терапии УДХК. Этот индекс учитывает возраст больного, уровень билирубина в крови, протромбиновое время, концентрацию альбумина в сыворотке крови, наличие отеков и асцита.

ПСХ — предраковое заболевание. Риск холангиокарциномы при ПСХ повышен в 161 раз, риск колоректального рака — в 10 раз, риск рака поджелудочной железы — в 14 раз. Частота холангиокарциномы при ПСХ составляет 6–20 %, колоректального рака — 9 % (в течение 10 лет) и 50 % (в течение более 25 лет). Причем риск колоректального рака достоверно выше при НЯК в сочетании с ПСХ, чем при НЯК без ПСХ [16, 29]. Было показано, что УДХК является эффективным средством профилактики колоректального рака и холангиокарциномы при ПСХ [29, 16]. A. Stiehl и соавт. [29] показали, что комбинация УДХК и эндоскопической дилатации желчных протоков способствует снижению риска холангиокарциномы до 2,8 %. Отсутствие терапии УДХК — независимый предиктор развития холангиокарциномы, тогда как назначение УДХК достоверно снижает риск этой опухоли [8]. Длительная терапия УДХК (более 6 лет) уменьшает риск холангиокарциномы, причем риск снижается в соответствии с продолжительностью лечения [23]. Прием УДХК в дозе 8–10 мг/кг в течение трех лет сокращает частоту ре-

цидивов аденоматозных полипов толстой кишки на 12 % и частоту выявления выраженной дисплазии — на 39 % [1].

Оценка результатов исследований, проведенных в Германии, в которых больные ПСХ находились под наблюдением в течение 8 лет, показала, что при сочетанном применении эндоскопической дилатации желчных протоков и терапии УДХК отмечаются статистически достоверное увеличение продолжительности жизни больных без трансплантации печени.

Учитывая недостаточную эффективность системных кортикостероидов при ПСХ, а также высокую вероятность остеопороза у нашего больного при наличии стеатореи, мы решили назначить ему будесонид («Буденофальк»). По поводу эффективности этого препарата в лечении ПСХ проведены несколько пилотных исследований. Например, P. Angulo и соавт. [2] обследовали 21 больного с ПСХ. Они получали будесонид 9 мг/сут в течение года. Достоверно снижаются щелочная фосфатаза и АСТ. Важно, что эффект будесонида сохранялся в течение трех месяцев после отмены препарата.

Результаты повторной биопсии печени больного В. (2005 год): отсутствие прогрессирования ПСХ, а инфильтрация вокруг желчных протоков даже уменьшилась. В течение последних трех лет у больного В. не было обострений НЯК, в настоящее время у него нет желтухи и зуда, но сохраняется снижение показателей фекальной эластазы-1, соответствующее легкой панкреатической недостаточности. Биохимические показатели в начале 2009 года: щелочная фосфатаза — 1,5–3 нормы, γ -глутамилтранспептидаза — 2,5–3 нормы, АЛТ — до 1,5 нормы, билирубин — норма.

Больной внесен в лист ожидания трансплантации печени.

Выводы

Необходимо тщательно обследовать родственников первой линии больных ПСХ, особенно монозиготных близнецов. Только своевременное установление диагноза ПСХ одному из близнецов позволило контролировать заболевание в течение восьми лет.

Возвращаясь к эпиграфу «Всякое зло, которое можно предвидеть, очень трудно предотвратить», хотелось бы добавить: «И все-таки нужно пробовать».

Список літератури

1. Alberts D.S., Martinez M.E., Hess L.M. et al. Phase III trial of ursodeoxycholic acid to prevent colorectal adenoma recurrence // *J. Natl. Cancer. Inst.*— 2005.— Vol. 97.— P. 846—853.
2. Angulo P, Batts K.P., Jorgensen R.A. et al. Oral budesonide in the treatment of primary sclerosing cholangitis // *Am. J. Gastroenterol.*— 2000.— Vol. 95, № 9.— P. 2333—2337.
3. Angulo P, Peter J.B., Gershwin M.E. et al. Serum autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis // *J. Hepatol.*— 2000.— Vol. 32.— P. 182—187.
4. Bergquist A., Lindberg G., Saarinen S., Broome U. Increased prevalence of primary sclerosing cholangitis among first-degree relatives // *J. Hepatol.*— 2005.— Vol. 42.— P. 252—256.
5. Björnsson E., Cederborg A., Akvist A. et al. Intestinal permeability and bacterial growth of the small bowel in patients with primary sclerosing cholangitis // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2005.— Vol. 40.— P. 1090—1094.
6. Björnsson E.S., Kilander A.F., Olsson R.G. Bile duct bacterial isolates in primary sclerosing cholangitis and certain other forms of cholestasis — a study of bile cultures from ERCP // *Hepatogastroenterology.*— 2000.— Vol. 47.— P. 1504—1508.
7. Bowlus C.L., Karlsen T.H., Broome U. et al. Analysis of MAdCAM-1 and ICAM-1 polymorphisms in 365 Scandinavian patients with primary sclerosing cholangitis // *J. Hepatol.*— 2006.— Vol. 45.— P. 704—710.
8. Brandsaeter B., Isoniemi H., Broome U. et al. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis; predictors and consequences of hepatobiliary malignancy // *J. Hepatol.*— 2004.— Vol. 40.— P. 815—822.
9. Cullen S.N., Rust C., Fleming K. et al. High dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis is safe and effective // *J. Hepatol.*— 2006.— Vol. 44 (suppl.): Abstract 635.
10. Donaldson P.T., Norris S., Donaldson P. T. Evaluation of the role of MHC class II alleles, haplotypes and selected amino acid sequences in primary sclerosing cholangitis // *Autoimmunity.*— 2002.— Vol. 35.— P. 555—564.
11. Eri R., Jonsson J.R., Pandeya N. et al. CCR5-Delta32 mutation is strongly associated with primary sclerosing cholangitis // *Genes. Immun.*— 2004.— Vol. 5.— P. 444—450.
12. Gallegos-Orozco J.F., Yurk C.E., Wang N. et al. Lack of association of common cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations with primary sclerosing cholangitis // *Am. J. Gastroenterol.*— 2005.— Vol. 100.— P. 874—878.
13. Henckaerts L., Fevery J., Van Steenbergen et al. CC-type chemokine receptor 5-Delta32 mutation protects against primary sclerosing cholangitis // *Inflamm. Bowel Dis.*— 2006.— Vol. 12.— P. 272—277.
14. Kulaksiz H., Rudolph G., Kloeters-Plachky P. Biliary Candida infections in primary sclerosing cholangitis // *J. Hepatol.*— 2006.— Vol. 45.— P. 711—716.
15. Lazandis K.N., Strazabosco M., Larusso N.F. The cholangiopathies disorders of biliary epithelia // *Gastroenterology.*— 2004.— Vol. 127.— P. 1565—1577.
16. Leuschner U. Autoimmunkrankheiten der Leber und Overlapsyndrome Bremen: UNI-MED Verlag AG, 2001.
17. Nakazawa T., Ohara H., Sano H. et al. Difficulty in diagnosing autoimmune pancreatitis by imaging findings // *Gastrointest. Endosc.*— 2007.— Vol. 65, N 1.— P. 99—108.
18. Norris S., Kondeatis E., Collins R. et al. Mapping MHC-encoded susceptibility and resistance in primary sclerosing cholangitis the role of MICA polymorphism // *Gastroenterology.*— 2001.— Vol. 120.— P. 1475—1482.
19. O'Mahony C. A., Vierling J. M. Etiopathogenesis of primary sclerosing cholangitis // *Semin. Liver Dis.*— 2006.— Vol. 26.— P. 3—21.
20. Pickartz T., Mayerle J., Lerch M.M. Autoimmune pancreatitis // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.*— 2007.— Vol. 4, N 6.— P. 314—323.
21. Pohl J., Ring A., Stremmel W., Stiehl A. The role of dominant stenoses in bacterial infections of bile ducts in primary sclerosing cholangitis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2006.— Vol. 18.— P. 69—74.
22. Rost C., Rudolph G., Kloeters-Plachky P., Stiehl A. Effect of high-dose ursodeoxycholic acid on its biliary enrichment in primary sclerosing cholangitis // *Hepatology.*— 2004.— Vol. 40.— P. 693—698.
23. Rudolph G., Kloeters-Plachky P., Rost D., Stiehl A. The incidence of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis after long-time treatment with ursodeoxycholic acid // *Eur. J. Gastroenterol.*— 2007.— Vol. 19.— P. 487—491.
24. Saarinen S., Olerup O., Broome U. Increased frequency of autoimmune diseases in patients with primary sclerosing cholangitis // *Am. J. Gastroenterol.*— 2000.— Vol. 95.— P. 3195—3199.
25. Stiehl A., Rudolph G., Kloeters-Plachky P. et al. Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment // *J. Hepatol.*— 2002.— Vol. 36.— P. 151—156.
26. Stiehl A., Rudolph G., Sauer P. Efficacy of ursodeoxycholic acid treatment and endoscopic dilation of major duct stenoses in primary sclerosing cholangitis. An 8-year prospective study // *J. Hepatol.*— 1997.— Vol. 26, № 3.— P. 560—566.
27. Stiehl A., Walker S., Stiehl L. et al. Effect of ursodeoxycholic acid on liver and bile duct disease in primary sclerosing cholangitis. A 3-year pilot study with a placebo-controlled study period // *J. Hepatol.*— 1994.— Vol. 20, N 1.— P. 57—64.
28. Tietz P.S., Larusso N.F. Cholangiocyte biology // *Curr. Opin. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 22.— P. 279—287.
29. Weismuller T. S., Wedemeyer J., Kubicka S. The challenges in primary sclerosing cholangitis — Aetiopathogenesis, autoimmunity, management and malignancy // *Hepatology.*— 2008.— Vol. 48 (suppl. 1).— P. 38—57.
30. Worthington J., Cullen S., Chapman R. Immunopathogenesis of primary sclerosing cholangitis // *Clin. Rev. Allergy Immunol.*— 2005.— Vol. 28.— P. 93—103.
31. Yang X., Cullen S.N., Li J.H. et al. Susceptibility to primary sclerosing cholangitis is associated with polymorphisms of intercellular adhesion molecule-1 // *J. Hepatol.*— 2004.— Vol. 40.— P. 375—379.

Н.Б. Губергіц

Поєднання первинного склерозуючого холангіту та неспецифічного виразкового коліту у двох однояйцевих близнюків

У статті розглянуто основні гіпотези патогенезу первинного склерозуючого холангіту (ПСХ): гіпотези генетичної схильності, автоімунної патології, запальної реакції з боку жовчних протоків, холангіопатії. Автор представила клінічне спостереження монозиготних близнюків, які хворіли на ПСХ у поєднанні з неспецифічним виразковим колітом (НВК). У першого близнюка був тяжкий ПСХ і легкий перебіг НВК; він помер через бактеріальні ускладнення холангіту. У другого близнюка — пацієнта В. — була зворотня ситуація: тяжкий перебіг НВК, а ПСХ діагностовано тільки за результатами біохімічного дослідження крові. Тільки-но було виявлено біохімічні маркери холестази, хворому В. призначили «Урсофальк» і «Буденофальк» (2001). Крім того, він вживав «Салофальк» як базисну терапію НВК. За даними повторної біопсії печінки (2005): ПСХ не прогресував. Нині (2009) зберігаються мінімальні біохімічні вияви холестази. Отже, потрібно обстежувати родичів першої лінії хворих на ПСХ. Призначене вчасно лікування в деяких випадках дає змогу контролювати перебіг хвороби.

N.B. Gubergrits

Combination of primary sclerosing cholangitis with nonspecific ulcerative colitis in twins monozygotic

The article presents discussion of basic hypotheses of pathogenesis of primary sclerosing cholangitis (PSC): genetically conditioned pathology, autoimmune pathology, result of inflammatory reaction in bile ducts, cholangiopathy. The author presents a clinical case of monozygotic twins with association of PSC and non-specific ulcerative colitis (NUC). The first twin had a severe course of PSC and mild course of NUC; he died due to bacterial complications of cholangitis. The second twin – patient B – had an opposite situation: severe course of NUC, while PSC was suspected only after determination of cholestasis biochemical markers. As soon as cholestasis was revealed, patient B was treated with Ursafalk and Budenofalk (2001). He received Salofalk as a remedy of basic therapy for NUC. Repeated liver biopsy (2005) showed no progression of PSC, but there were present minimal biochemical signs of cholestasis (2009). So, it is necessary to investigate the first degree relatives of patients with PSC. The timely administered treatment in some cases gives the possibility of the control of the disease course.

Контактна інформація

Губерґріц Наталя Борисівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини № 1 ДНМУ
83003, м. Донецьк, просп. Ілліча, 16
Тел. (062) 297-00-28

Стаття надійшла до редакції 3 червня 2009 р.