

А.С. Свінцицький¹, К.М. Ревенок¹,
І.В. Корендович¹, І.Є. Голишева²,
І.О. Бердник¹

¹ Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця,
м. Київ

² ДЗ «Республіканська клінічна
лікарня МОЗ України», м. Київ

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ПЕРВИННОГО СКЛЕРОЗИВНОГО ХОЛАНГІТУ В ДІВЧИНИ 28 РОКІВ

Резюме

У статті описано клінічний випадок первинного склерозивного холангіту в дівчини 28 років, який дебютував суглобовим синдромом. Наведені дані про епідеміологію, етіологію, патогенез, клінічні прояви та лікування даної патології.

Ключові слова

Первинний склерозивний холангіт, суглобовий синдром, урсодезоксихолева кислота.

Первинний склерозивний холангіт (ПСХ) відноситься до холестатичних захворювань печінки, що призводить до зниження тривалості та якості життя [1, 9]. Дана патологія характеризується хронічним запаленням поза- і/або внутрішньопечінкових жовчних проток, повільнопрогресивним фіброзом, що у подальшому може призводити до малих мультифокальних стриктур біліарного дерева. Основними ускладненнями захворювання є печінкова остеодистрофія, виражені стриктури холедоху, рецидивний холангіт та злякисні новоутворення гепатобіліарної системи (особливо холангіокарцинома), підшлункової залози і прямої кишки [1, 7].

Чіткі дані про захворюваність і поширеність ПСХ в Україні відсутні, що, можливо, пов'язано з тривалим прихованим перебігом захворювання та частою асоціацією із запальними захворюваннями кишок (ЗЗК), зокрема неспецифічним виразковим колітом (НВК) та хворобою Крона (ХК). За світовими даними, поширеність ЗЗК у пацієнтів із ПСХ коливається від 60 до 80%. Хворіють частіше чоловіки (2:1) молодого віку (30-40 років). Жінкам, як правило, встановлюється діагноз у більш старшому віці (понад 50 років), які не мають супутнього НВК [6].

Специфічної клінічної картини ПСХ немає, саме тому дане захворювання тривалий період може перебігати без- або малосимптомно. Досить часто першими ознаками захворювання є позапечінкові симптоми: кишкові прояви (діарея з домішками крові при ЗЗК), увеїти, іридоцикліти, суглобові симптоми (артрити, синовіїти), васкуліти тощо [2].

Наводимо опис клінічного випадку, який демонструє нетиповий дебют ПСХ у дівчини 28 років.

До гастроентерологічного відділення ДЗ «Республіканська клінічна лікарня МОЗ України» було скеровано дівчину М., 1987 р.н., зі скаргами на постійну важкість та дискомфорт у правому підребер'ї, що посилювались після приймання смаженої та гострої їжі; гіркоту в роті у ранкові години; періодичну нудоту, що не залежала від режиму харчування; здуття та дискомфорт по всьому животу, що не пов'язані з актом дефекації; розріджені та часті випорожнення 2-3 рази на добу, без патологічних домішок, що з'явилися близько 2 місяців тому; біль у колінних суглобах, який виникав при фізичному навантаженні та зменшувався у спокої. При детальному опитуванні відмітила виражену загальну слабкість, погіршення сну, зниження апетиту протягом останніх 2-3 місяців.

Анамнез захворювання: вперше звернулася по медичну допомогу до лікаря ортопеда-травматолога близько 6 місяців тому у зв'язку з появою постійного болю середньої інтенсивності у колінних суглобах, що виникав під час рухів, та незначного збільшення у розмірах вищевказаних суглобів. При проведенні рентгенологічного дослідження патології не виявлено. Рекомендовано курс консервативного лікування, що включав місцеве застосування мазі (диклофенак гель 5% 3 рази на добу, втираючи у шкіру над ураженим суглобом), а за потреби (при вираженому больовому синдромі) — мелоксикам у дозі 7,5 мг на добу. Проте призначена терапія не мала ефекту: правий колінний суглоб значно збільшився у розмірах, у зв'язку з чим вона знову звернулася до лікаря. При повторній консультації її було скеровано на

© А.С. Свінцицький, К.М. Ревенок, І.В. Корендович, І.Є. Голишева, І.О. Бердник

магнітно-резонансну томографію (МРТ) колінних суглобів. Висновок: «Пошкодження тіла медіального меніска, синовіїт правого та лівого колінних суглобів. Ділянка набряку медіального виростка стегнової кістки». Одночасно з цим проведено комплекс лабораторних досліджень, де були виявлені підвищені рівні аспартатамінотрансферази (АсАТ) — 45 Од/л (референтні значення: 4-31 Од/л), аланінамінотрансферази (АлАТ) — 40 Од/л (референтні значення: 4-31 Од/л), лужної фосфатази (ЛФ) — 230 Од/л (референтні значення: 35-105 Од/л), γ -глутамілтранспептидази (ГГТП) — 340 Од/л (референтні значення: 5-36 Од/л), інші показники — у межах норми. У зв'язку з наявністю синдромів цитолізу та холестазу пацієнтці було призначено препарат аргініну у дозі 2 грами на добу протягом 10 днів. Після повторного визначення печінкових проб рівень АсАТ — 52 Од/л, АлАТ — 45 Од/л. Враховуючи наявність негативної динаміки, з метою дообстеження та визначення тактики подальшого лікування пацієнтка була госпіталізована до гастроентерологічного відділення лікарні.

Анамнез життя: росла і розвивалась відповідно до віку. Туберкульоз, вірусні гепатити, венеричні захворювання заперечує. Близько 5 років тому встановлений діагноз виразкової хвороби ДПК, проведено успішну антихелікобактерну терапію.

При *об'єктивному обстеженні* шкірні покриви та слизові оболонки блідо-рожевого кольору, змін пігментації, елементів висипу виявлено не було. Слизова оболонка внутрішньої поверхні губ та щік, м'якого та твердого піднебіння блідо-рожевого кольору, без пігментації, афт чи виразкувань. Язик не збільшений, вологий, із помірно вираженим сосочковим шаром, обкладений по всій поверхні жовтим нашаруванням. Живіт у положенні стоячи звичайної форми, не збільшений у розмірах, випинань, видимої перистальтики, колатералей судин по передній та бічних стінках живота немає. При проведенні поверхневої (орієнтовної) пальпації визначалась чутливість у правому підребер'ї. При глибокій методичній ковзній пальпації за Образцовим — Стражеском у лівій здухвинній ділянці пальпувалась сигмоподібна кишка у вигляді помірно рухливого болісного циліндру товщиною близько 1,5 см. Інші відділи товстої кишки — без особливостей. Нижній край печінки м'який, загострений, рівний, безболісний, визначався наприкінці глибокого вдиху на 1 см з-під краю реберної дуги. Межі печінки за Курловим не змінені. Жовчний міхур не пальпувався, міхурові симптоми негативні. Досліджуючи опорно-руховий апарат, звертав на себе увагу правий колінний суглоб, який був дещо збільшений у розмірах, шкіра над ним незначно гіперемована, локальної болісності немає, функціональна недо-

статність суглоба (ФНС) — II. З боку інших органів та систем патології виявлено не було.

Отримані такі результати лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Загальний аналіз крові: гемоглобін — 122 г/л, еритроцити — 4,09 Т/л, КР — 0,89, лейкоцити — 4,5 г/л, тромбоцити — 206 г/л, ШОЕ — 17 мм/г, змін у формулі крові не виявлено.

Біохімічний аналіз крові: загальний білірубін — 16,3 мкмоль/л, прямий — реакція негативна, ГГТП — 350 Од/л (референтні значення: 11-61 Од/л), ЛФ — 357 Од/л (референтні значення: 64-306 Од/л), АлАТ — 0,65 ммоль/л (референтні значення: 0,1-0,68 ммоль/л), АсАТ — 0,35 ммоль/л (референтні значення: 0,1-0,45 ммоль/л), С-реактивний білок (СРБ), ревматоїдний чинник — негативні, білкові фракції: загальний білок — 82,2 г/л, альбуміни — 53,7%, глобуліни — 46,3%, α_1 — 2,4%, α_2 — 11%, β — 8,5%, γ — 24,4%, А/Г коефіцієнт — 1,2.

RW, реакція Грегерсона (аналіз калу на приховану кров), антитіла до ВІЛ, маркери вірусних гепатитів (В, С, D) — негативні.

При *ультразвуковому дослідженні (УЗД)* органів черевної порожнини печінка не збільшена, ехогенність паренхіми нерівномірно підвищена. Внутрішньопечінкові жовчні протоки розширені в обох частках. Новоутворень на оглянутих ділянках не виявлено. Жовчний міхур розташований у типовому місці, розмірами 92x33 мм, овальної форми. Стінки ущільнені, товщиною до 3 мм. Конкрементів не містить. Холедох діаметром 6,1 мм, стінки двоконтурні, потовщені до 2,6 мм.

Враховуючи наявність синдрому холестазу, розширення внутрішньопечінкових жовчних проток, було проведено *МРТ панкреатогепатобілярної системи* з контрастуванням та отримано такі дані: «Визначається незначне розширення внутрішньопечінкових проток, множинні ділянки нерівномірного звуження і помірного розширення сегментарних і часткових проток, часткових проток і холедеху у ділянці біфуркації; значне звуження загальної жовчної протоки протягом 0,7 см до 1,0 см дистальніше місця впадіння міхурової протоки з помірним пристінковим розширенням (до 0,7 см). Стінки проток у місцях звуження дещо потовщені. Патологічних змін, підозрілих щодо неопластичного процесу, вірогідно виявлено не було. Інших патологічних даних не виявлено. Висновок: МРТ-картина відповідає первинному склерозивному холангіту» (рис. 1).

Беручи до уваги наявність у клініці симптомів кишкової диспепсії, болісності при пальпації відрізків товстої кишки, зміни частоти та консистенції випорожнень, а також часте поєднання ПСХ із ЗЗК, проведено аналіз крові на визначення фекального кальпротектину — 5,11 мкг/г (референтні значення: до 50,0 мкг/г) та скринінг на IgG4-асоційовану

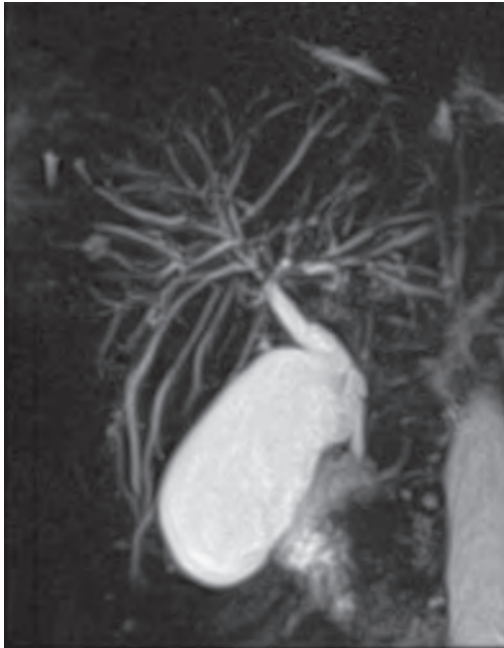


Рис. 1. МРТ панкреатогепатобіліарної системи з контрастуванням (опис у тексті)

патологію — результати негативні. Саме тому визначення навколядерних антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (p-ANCA) не проводилось.

Згідно з проведеним нами аналізом літературних даних, встановлено, що етіологія ПСХ до кінця не вивчена, проте є гетерогенною та багаточинниковою з розладом генетичних, імуніоопосередкованих механізмів та впливом тригерних чинників. Генетичну схильність пов'язують зі змінами в антигенах лейкоцитів людини (HLA), включаючи головний комплекс гістосумісності (MHC) генів, що кодуються на хромосомі 6 — HLA-B8 (60-80%), DR3 (25-70%), DRw52a (100%). На підтвердження даної теорії наводяться дані, що ПСХ досить часто поєднується з іншими аутоімунними хворобами — ЗЗК, патологія щитоподібної залози, цукровий діабет 1-го типу, целіакія, IgG4-асоційовані захворювання [2]. Клітинний механізм полягає в експресії біліарними епітеліальними клітинами HLA II класу, причому кількість CD4⁺-клітин у запальних інфільтратах портальних трактів знижена порівняно за первинного біліарного цирозу та аутоімунного гепатиту 1-го типу. Хоча на сьогодні немає специфічного маркера захворювання, але частота виявлення навколядерних антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (p-ANCA) є досить високою і становить до 85% у пацієнтів із НВК. До інших можливих лабораторних маркерів відносять антитіла до кардіоліпіну, ревматоїдний чинник, гіпергаммаглобулінемія, антинуклеарні антитіла (ANA), антитіла до гладенької мускулатури (ASMA) [4].

Тривалий час ПСХ може перебігати безсимптомно, не маючи якихось типових ознак. Пацієнти відмічають слабкість, швидку втомлюваність, зниження працездатності, інколи немотивовану

втрату маси тіла. Поява субіктеричності слизових оболонок, сверблячки чи висипу на шкірі свідчить про можливий розвиток обтурації біліарного дерева. У деяких пацієнтів на тлі холангіту може підвищуватися температура тіла і розвиватися больовий синдром, у інших пацієнтів може спостерігатися хронічний дискомфорт у правому верхньому квадранті живота, проте цей больовий синдром не є відмінною рисою ПСХ. У 10-13% випадків ПСХ проявляється позапечінковими симптомами або симптомами супутньої аутоімунної патології. Внаслідок неспецифічності клінічної картини запідозрити даний діагноз можливо, враховуючи такі дані: наявність синдрому холестазу (підвищення рівня ЛФ та ГТП) без іншої причини органічної патології [3, 7].

Для верифікації діагнозу необхідно:

1. Проведення магнітно-резонансної холангіографії (МРХГ), що є кращим та безпечнішим методом дослідження, ніж ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ).
2. Біопсія печінки не є обов'язковим дослідженням при встановленні діагнозу у пацієнтів із підозрою на ПСХ за результатами діагностичної холангіографії.
3. Рекомендовано проводити біопсію печінки для встановлення діагнозу у пацієнтів із підозрою на ПСХ малих проток або для виключення інших патологічних станів, наприклад при підозрі на аутоімунний гепатит.
4. Визначення рівня антимітохондріальних аутоантитіл може бути корисним для виключення первинного біліарного цирозу.
5. У пацієнтів із ПСХ варто як мінімум одноразово визначати рівень IgG4 у сироватці крові [9].

Алгоритм діагностики ПСХ графічно представлено на рис. 2.

Відповідно до рекомендацій Американської колегії гастроентерологів [9], етіопатогенетичного лікування ПСХ на сьогодні не існує. Однак препарати УДХК є найбільш дослідженими при даному

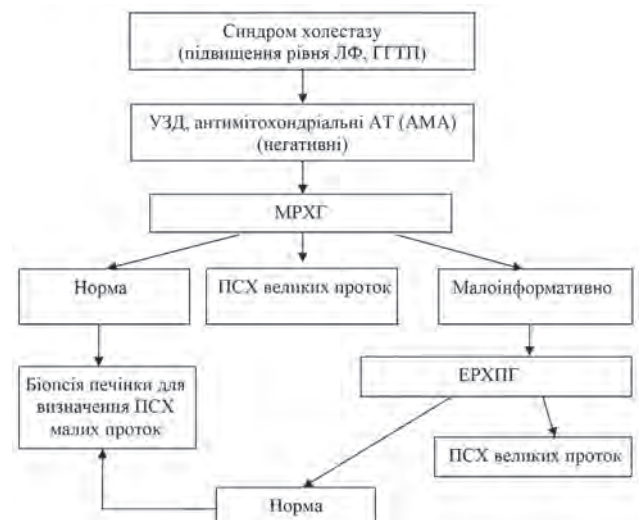


Рис. 2. Алгоритм діагностики ПСХ [7]

захворюванні. Так, відповідно до останніх досліджень, приймання УДХК у дозі 13-15 мг/кг/д суттєво покращує біохімічні показники крові, хоча статистично значущих доказів щодо регресії ендоскопічних змін отримано не було [8].

Пацієнти, в яких лабораторні маркери знизились до нормативних значень та в подальшому не підвищувались, мають кращий прогноз. Призначення препарату у високих дозах (>28 мг/кг/д) не рекомендовано для застосування у зв'язку із вираженою токсичністю та можливим розвитком неоплазій [10]. Водночас не доведено позитивного ефекту глюкокортикостероїдів або цитостатиків на перебіг і прогноз ПСХ [5, 11].

Враховуючи вищеописані дані, пацієнтці було рекомендовано приймання препаратів УДХК у дозі 15 мг/кг/д тривало з подальшим спостереженням та контролем печінкових проб.

Через 1 місяць від початку приймання УДХК пацієнтка відмітила суттєве зменшення дискомфорту у правому підребер'ї, зникли гіркота у роті та нудота, а також поліпшилась функціональна здатність суглобів (ФНС 0-I). При проведенні біохімічного аналізу крові: загальний білірубін — 14,5 мкмоль/л, прямий — реакція негативна, ГГТП — 95 Од/л, лужна фосфатаза — 315 Од/л, АлАТ — 0,45 ммоль/л, АсАТ — 0,3 ммоль/л, СРБ — негативний.

Через 6 місяців спостереження за пацієнткою нами було виявлено позитивну динаміку: майже відсутні прояви з боку гепатобіліарної системи, періодичний дискомфорт у колінних суглобах (переважно перед менструацією), що знімається прийманням нестероїдних протизапальних препаратів (мелоксикам у дозі 7,5 мг). При проведенні біохімічного аналізу крові: загальний білірубін — 12,5 мкмоль/л, прямий — реакція негативна, ГГТП — 72 Од/л, лужна фосфатаза — 308 Од/л, АлАТ — 0,30 ммоль/л, АсАТ — 0,30 ммоль/л, СРБ — негативний, білкові фракції: загальний білок — 75,5 г/л, альбуміни — 57,6%, глобуліни — 42,4%, α_1 — 4,7%, α_2 — 7,1%, β — 9,4%, γ — 21,2%, А/Г — 1,3. Отже, наявність суглобового синдрому в пацієнтки нами було розцінено як первинний прояв ПСХ.

Висновки

ПСХ є холестатичним захворюванням печінки, що не має типових клінічних проявів або специфічних лабораторних маркерів та може дебютувати у вигляді суглобового синдрому як компонента аутоімунного процесу. Незважаючи на те, що частіше хворіють чоловіки, потрібно пам'ятати про можливість розвитку ПСХ й у жінок молодого віку без супутнього ЗЗК. Тому спільна робота з лікарями інших спеціальностей покращує діагностику та раннє встановлення діагнозу у складних клінічних випадках.

Список використаної літератури

1. Свінціцький А.С. Первинний склерозивний холангіт: сучасні погляди на діагностику та лікування / А.С. Свінціцький // Мистецтво лікування. — 2012. — № 9-10. — С. 31-35.
2. Скрипник І.М. Первинний склерозуючий холангіт: сучасний погляд на проблему [Електронний ресурс] / І.М. Скрипник // Газета «Новини медицини і фармації». Гастроентерологія. — № 251. — Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/5777>
3. Щербинина М.Б. Современные взгляды на диагностику и лечение холестатических заболеваний печени / М.Б. Щербинина // Медицинская газета «Здоров'я України». — 2016. — № 7. — С. 74-76.
4. Beery R.M.M. Primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: a review featuring a women's health perspective / R.M.M. Beery, H. Vaziri, F. Forouhar // J. Clinical Transl. Hepatol. — 2014. — Vol. 2. — P. 266-284.
5. Boberg K.M. Long-term effect of corticosteroid treatment in primary sclerosing cholangitis / K.M. Boberg, T. Egeland, E. Schrupf // Scand. J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 38. — P. 991-995.
6. Boonstra K. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: A systematic review / K. Boonstra, U. Beuers // J. Hepatol. — 2012. — Vol. 56. — P. 1181-1188.
7. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis / R. Chapman, J. Fevery, A. Kallou, D.M. Nagorney // Hepatology. — 2010. — Vol. 51. — P. 660-678.
8. Improvement of serum alkaline phosphatase to <1.5 upper limit of normal predicts better outcome and reduced risk of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis / S. Al Mamari, J. Djordjevic, J.S. Halliday [et al.] // J. Hepatol. — 2013. — Vol. 58. — P. 329-334.
9. Lindor K.D. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis / K.D. Lindor, K.V. Kowdley, M.E. Harrison // Am. J. Gastroenterol. — 2015. — Vol. 110. — P. 646-658.
10. Lindor K.D. High dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis / K.D. Lindor, K.V. Kowdley, A. Velimir, C. Luketic // Hepatology. — 2009. — Vol. 50. — P. 808-814.
11. Methotrexate therapy for primary biliary cirrhosis / N. Bach, C. Bodian, H. Bodenheimer [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 187. — P. 187-193.

Надійшла до редакції 06.07.2016

CLINICAL CASE OF PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS IN A YOUNG 28-YEAR OLD FEMALE

A.S. Svintsitskiy, K.M. Revenok, I.V. Korendovych, I.Ye. Golysheva, I.O. Berdnyk

Abstract

The article dwells on a clinical case of primary sclerosing cholangitis in a 28-year old female, which debuted with articular syndrome. The data on epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical manifestations and treatment of the disease are also described.

Keywords: primary sclerosing cholangitis, articular syndrome, ursodeoxycholic acid.