

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Pirminis sklerozuojantis cholangitas: nuo konservatyvaus gydymo iki kepenų
transplantacijos**

**Primary Sclerosing Cholangitis: from Conservative Treatment to Liver
Transplantation**

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: Gabrielė Bučytė VI kursas, 3 grupė

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas: **Klinikinės medicinos instituto
Gastroenterologijos, nefrologijos ir chirurgijos klinika**

Darbo vadovas

Med. Dr. Asist. Iona Savlan
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. Habil. Dr. Kęstutis Strupas
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Mokslo tiriamojo darbo įteikimo data _____
(pildo atsakingas Katedros/Klinikos darbuotojas)

Registracijos Nr. _____
(pildo atsakingas Katedros/Klinikos darbuotojas)

2022 m. gegužės 15 d.

Studento elektroninio pašto adresas: gabriele.bucyte@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Aptarimas: Pirminis sklerozuojantis cholangitas yra lėtinė tulžies latakų liga, kurios metu dėl uždegimo, fibrozės ir cholestazės formuojasi intrahepatinių ir/ar ekstrahepatinių latakų striktūros. Tiksliai susirgimo priežastis išlieka neaiški, tačiau didžioji dalis atvejų glaudžiai siejasi su uždegiminėmis žarnų ligomis. Apie pusei pacientų liga prasideda pilvo skausmais, gelta, intensyviu odos niežuliu ir nusidraskymais. Pirminio sklerozuojančio cholangito atveju kraujyje aptinkami padidėję cholestaziniai kepenų rodikliai (šarminė fosfatazė, γ – glutamiltransferazė), daliai pacientų nustatoma hiperbilirubinemija, transaminazių padidėjimas, hipoalbuminemija ir trombocitopenija. Auksinis standartas ligos diagnozavimui yra cholangiografija, kurioje stebimas specifinis „karoliukų“ vaizdas tulžies latakuose. Pirminis sklerozuojantis cholangitas linkęs progresuoti ir ligos eigoje dažnai išsivysto įvairios komplikacijos: dominantinės tulžies latakų striktūros, cholelitiazė, padidėja hepatobiliarinių navikinių susirgimų rizika, vystosi kepenų cirozė ir portinė hipertenzija. Dėl šios priežasties yra svarbi ankstyva ligos diagnostika ir intensyvus gydymas, kuris pradedamas nuo medikamentinės terapijos, striktūrų plėtimo balionu ir latakų stentavimo, tačiau efektyviausias ir vienintelis pacientų išgyvenamumą gerinantis gydymo būdas yra kepenų transplantacija.

Atvejo pristatymas: Šiame darbe pristatomas 35 metų vyras, kuris kreipėsi į ligoninę dėl ascito, encefalopatijos, geltos, bei dusulio fizinio krūvio metu, klinikinis atvejis. Atlikus laboratorinius tyrimus, buvo nustatyta ženkli hiperbilirubinemija, trombocitopenija, netransfuzinio lygio anemija, sumažėjęs protrombinas, hipoalbuminemija, hiponatremija. Vaizdiniuose tyrimuose stebėtas ascitas ir splenomegalija. Pacientui diagnozuotas pirminis sklerozuojantis cholangitas, komplikavęsis kepenų ciroze, portine hipertenzija (išsivystė refrakterinis ascitas, hepatopulmoninis sindromas, hepatinė encefalopatija), todėl pacientui atlikta kepenų transplantacija. Praėjus 1,5 metų po procedūros ligonį varginę simptomai išnyko ir bendra būklė ženkliai pagerėjo.

Raktažodžiai: Pirminis sklerozuojantis cholangitas; Hepatopulmoninis sindromas; Cholangiografija; Kepenų transplantacija.

SUMMARY

Discussion: Primary sclerosing cholangitis is a chronic bile duct disease in which inflammation, fibrosis and cholestasis result in stricture of the intrahepatic and/or extrahepatic ducts. The exact cause of the disease remains unclear, but the majority of cases are closely related to inflammatory bowel disease. About half of the patients disease start with abdominal pain, jaundice, scratches and intense itching of the skin. In primary sclerosing cholangitis, elevated cholestatic liver parameters (alkaline phosphatase, γ – glutamyltransferase) are common, but hyperbilirubinemia, elevated transaminases, hypoalbuminemia and thrombocytopenia have been reported in some patients. The gold standard for diagnosing the disease is cholangiography, which gives a specific image of the "beads" in the bile ducts. Primary sclerosing cholangitis tends to progress and various complications often develop during the course of the disease: dominant bile duct strictures, cholelithiasis, increased risk of hepatobiliary tumors, cirrhosis and portal hypertension. For this reason, early diagnosis and intensive treatment, starting with drug therapy, balloon dilatation, and duct stenting, are important, but liver transplantation is the most effective and only treatment that improves patient survival.

Case presentation: This paper presents a clinical case of a 35-year-old man who was admitted to hospital for ascites, encephalopathy, jaundice and shortness of breath during exercise. Significant hyperbilirubinemia, thrombocytopenia, non-transfusion-level anemia, decreased prothrombin, hypoalbuminemia and hyponatremia were observed in laboratory studies. Ascites and splenomegaly have been observed in imaging studies. The patient was diagnosed with primary sclerosing cholangitis complicated by cirrhosis, portal hypertension (refractory ascites, hepatopulmonary syndrome, hepatic encephalopathy has developed) and liver transplantation was performed. 1.5 years after the procedure, the patient's symptoms disappeared and the general condition improved significantly.

Key words: Primary sclerosing cholangitis; Hepatopulmonary syndrome; Cholangiography; Liver transplantation.

IVADAS

Pirminis sklerozuojantis cholangitas (PSC) yra reta, lėtinė cholestazinė kepenų liga, kylanti dėl intrahepatinių ir/arba ekstrahepatinių latakų susiaurėjimo kartu su tulžies latakų fibroze. Tulžies latakų ir kepenų uždegimas bei fibrozė lemia sutrikusią tulžies gamybą arba jos nutekėjimą ir sukelia progresuojantį kepenų funkcijos sutrikimą (1). Nuo 15 iki 40 proc. pacientų būna besimptomiai, bet dažniausiai PSC kliniškai pasireiškia bendru nuovargiu, gelta, niežuliu ir pilvo skausmu (2). Pagal pažeidimo pobūdį PSC yra skirstomas į tris pagrindinius pogrupius: žr. 1 lentelę (3).

1 lentelė. Pirminio sklerozuojančio cholangito skirstymas.

Pogrupis	Požymiai ir/ar diagnostika
Klasikinis didelių latakų PSC	<ul style="list-style-type: none">- Padidėjusi ŠF, GGT- Cholestazės požymiai: gelta, niežulys, cholangitas- MRCP, ERCP (retai)
Smulkių latakų PSC (nėra požymių MRCP/ERCP)	<ul style="list-style-type: none">- Kepenų biopsija- Patvirtinta UŽL
PSC su AIH požymiais (angl. <i>overlap syndrome</i>)	<ul style="list-style-type: none">- ANA, anti – SMA, anti – LKM, anti – SLA, IgG- Kepenų biopsija

AIH, autoimuninis hepatitas; ANA, anti – nukleariniai antikūnai; anti – LKM, anti – kepenų ir inkstų mikrosominiai antikūnai; anti – SLA, antikūnai prieš tirpų kepenų antigeną; anti – SMA, antikūnai prieš lygiuosius raumenis; ERCP, endoskopinė retrogradinė cholangiopankreatografija; IgG, imunoglobulinas G; MRCP, magnetinio rezonanso cholangiopankreatografija; PSC, pirminis sklerozuojantis cholangitas; UŽL, uždegiminė žarnų liga.

Liga dažniausiai pasireiškia jauno amžiaus vyrams – 2/3 pacientų yra jaunesni nei 45 metų amžiaus. Tuo tarpu moterims PSC dažniausiai yra nustatomas vyresniame amžiuje, o sergančių vyrų ir moterų santykis yra 2 : 1 (4–6). 90 proc. pacientų su PSC pasireiškia uždegiminė žarnų liga (UŽL), iš kurių opinis kolitas (OK), Krono liga ir neapibrėžtas kolitas atitinkamai sudaro 80, 10 ir 10 proc. (7).

Vidutinis laiko tarpas nuo diagnozės nustatymo iki mirties arba kepenų transplantacijos yra nuo 10 iki 22 metų. Pranešama, kad besimptomiai pacientai turi žymiai geresnę prognozę, bet tai tikriausiai yra dėka diagnozės nustatymo ankstyvoje ligos stadijoje. Iki transplantacinio gydymo atsiradimo, pacientai mirdavo daugiausiai dėl kepenų cirozės (KC) komplikacijų, tačiau naujausiais duomenimis, dauguma mirčių įvyksta dėl cholangiokarcinomos (CCA) (58 proc.), kepenų funkcijos nepakankamumo (KFN) (30 proc.) išsivystymo ir kraujavimo iš venų varikozijų (9 proc.). Pacientai su smulkių latakų PSC turi geresnę prognozę ir itin žemą CCA išsivystymo riziką, tačiau 23 proc. iš jų liga progresuoja į klasikinį didelių latakų PSC (8).

PSC diagnozavimo atvejų padaugėjo atsiradus endoskopinei retrogradei cholangiopankreatografijai (ERCP) ir magnetinio rezonanso cholangiopankreatografijai (MRCP) (9). Šiuose cholangiografiškuose tyrimuose stebimas PSC specifinis „karoliuku“ vaizdas, kuris susiformuoja dėl difuzinių, daugiažidinių striktūrų bei fokolinių dilatacijų (2). Taip pat diagnostikai labai svarbūs laboratoriniai tyrimai: hipergamaglobulinemijos buvimas ir kepenų funkcijos testai – serumo šarminės fosfatazės (ŠF), γ – glutamiltranspeptidazės (GGT) bei serumo aminotrasferazių padidėjimas (9). Nors ligos diagnozės nustatymui pagrinde užtenka paminėtų vaizdinių tyrimų, klinikinių ir biocheminių požymių, išimtiniais atvejais galima atlikti kepenų biopsiją, cholangiografiškai neaptinkant pokyčių tulžies pūslės latakuose (10).

Ligos eigoje tęsiantis tulžies latakų destrukcijai, palaipsniui vystosi eilė gretutinių būklių, kurios veda prie galutinės stadijos kepenų ligos. PSC siejamas su padidėjusia tokių komplikacijų, kaip riebaluose tirpių vitaminų (A, D, E, K) deficito, metabolinių kaulų ligų, dominantinių tulžies latakų striktūrų, cholangitų, cholelitiazės, navikinių (CCA, tulžies pūslės, storosios žarnos vėžys, hepatoceliulinė karcinoma (HCC)) susirgimų ir portinės hipertenzijos rizika (11,12). Dėl šių priežasčių yra svarbu taikyti visų ≥ 20 metų amžiaus pacientų periodinį patikrinimą, kuris susideda iš ultragarsinio (UG) tyrimo, pilvo kompiuterinės tomografijos (KT) ar magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) su MRCP, su/be serumo CA 19 – 9 vertinimu kas 6 – 12 mėn. (13).

PSC yra neišvengiamai progresuojanti liga vedanti į cholestazės komplikacijas ir KFN (12). Dėl šios priežasties yra svarbu laiku nustatyti diagnozę ir skirti tinkamą gydymą. Pagrindiniai du gydymo tikslai yra simptomų palengvinimas ir komplikacijų gydymas (9,13). Konservatyvūs,

medikamentiniai gydymo būdai – imunosupresiniai preparatai, chelatoriai ir steroidai – yra neefektyvūs (9). Efektyviausi ir ligos išėtis gerinantys PSC gydymo būdai yra ERCP ir pneumodilatacijos (esant dominuojančiai striktūrai, niežuliui ir/ar cholangitui) arba kepenų transplantacija, kuri yra pirmo pasirinkimo gydymo būdas pacientams su pažengusia kepenų liga (9,13).

Tikslas – išanalizuoti retos ligos – PSC – diagnostikos ir gydymo galimybes, konkretaus atvejo ir literatūros kontekste.

Pateikiame 35 m. paciento, kuriam diagnozuotas PSC komplikavęsis portine hipertenzija, ligos aprašymą, jos aptarimą bei retą komplikaciją – hepatopulmoninį sindromą (HPS).

KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

35 metų vyras 2020 m. spalio mėn. kreipėsi į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikas (VUL SK) dėl 2 – 3 dienas trunkančio viduriavimo, pykinimo, bendro silpnumo, dusulio fizinio krūvio metu, daugybinių sąnarių skausmų, nuotaikos (dirglumas, nepasitenkinimas) ir miego ritmo sutrikimų.

Būklės pablogėjimas pasireiškė prieš 1 savaitę, kai pacientą pradėjo varginti vidurių užkietėjimas, kuris ligos eigoje perėjo į viduriavimą gelsvomis/žalsvomis išmatomis. Taip pat pacientui pasireiškė alkūnių, riešų, čiurnų ir kelių sąnarių skausmas be tinimo. Miego ritmo sutrikimai vargino ligonį jau iš seniau, dėl ko jis blogai miegodavo naktį ir pasireiškė didelis mieguistumas dienos metu.

2002 m. pacientui būnant 17 metų amžiaus, VUL SK atliktuose kraujo ir vaizdiniuose tyrimuose buvo rasti padidėję kepenų fermentai, trombocitopenija ir splenomegalija, tačiau atlikus perkutaninę kepenų biopsiją (PKB) tiksli pokyčių priežastis tuo metu nebuvo nustatyta. 2007 m. pacientui būnant 22 metų amžiaus, kartota PKB, buvo diagnozuotas PSC. Tuo metu gydymui skirta ursodeoksicholio rūgštis (UDCR) ir pacientas tolimesniam būklės stebėjimui pas gydytojus nebesilankė. Tačiau liga progresavo ir pacientui prieš 1 metus vėl patekus į gydymo įstaigas buvo diagnozuotas HPS, lėtinis hipokseminis kvėpavimo nepakankamumas, antrinė biliarinė cirozė,

portinė hipertenzija, portinė gastropatija ir stemplės venų F1 – F2 laipsnio varikozės. Dėl išsivysčiusios kepenų patologijos konsiliumo metu nutarta pacientą įtraukti į kepenų transplantacijos sąrašą, tačiau tuo metu nuo procedūros susilaikyta dėl didelės plautinių komplikacijų išsivystymo rizikos.

Apžiūrint paciento būklę vidutinio sunkumo. Emocijos labilios, greitai susijaudina. Odoje ir gleivinėse stebima gelta. Širdies veikla ritmiška. AKS (arterinis kraujo spaudimas) 130/50 mmHg. Pulsas 105 k/min. Plaučiuose alsavimas vezikulinis, be karkalų. Saturacija kvėpuojant aplinkos oru – 86 proc. Kvėpavimo dažnis 18 k/min. Pilvas palpuojant minkštas, nežymiai padidintos apimties dėl ascito, be pilvaplėvės dirginimo požymių. Blauzdose stebima tamsi pigmentacija, edemos.

Atliktuose laboratoriniuose tyrimuose stebėta leukopenija, trombocitopenija, anemija, hipoalbuminemija, padidėjusi C reaktyviojo baltymo (CRB), šlapalo ir kreatinino koncentracija, hiperbilirubinemija, daugiau netiesiogino bilirubino sąskaita, elektrolitų disbalansas (hiponatremija, hipokalcemija), sumažėjęs protrombinas (SPA) ir glomerulų filtracijos greičio (GFG) sumažėjimas (žr. 2 lentelę).

2019 m. pacientui atlikta pilvo KT angiografija – išvados: KC. Portinė hipertenzija. Veninės varikozės. Neženklus ascitas. Splenomegalija. Kepenų arterijų anatomija tipinė. Pilvinio kamieno žiočių stenoze, panašu *ligamentum arcuatum* spaudimo sindromas, matomas postenotinis išsiplėtimas, praplėstos gastroduodenalinė, pankreatoduodeninės arterijos su aneurizmomis. 2020 m. rugsėjo mėn. prieš kepenų transplantaciją pacientui atliktas širdies UG tyrimas – išvada: išplėstos kairiosios širdies ertmės. Kairiojo skilvelio sutrikusi diastolinė, hiperkinetinė sistolinė funkcija. Nedidelis – vidutinis triburio vožtuvo nesandarumas. Dešiniojo skilvelio forma nepakitusi, be ženklesnės disfunkcijos. Nedidelės plautinės hipertenzijos požymiai – be neigiamos dinamikos. Atvykus pacientui atliktas pilvo UG tyrimas, kuriame stebėtas ascitas ir splenomegalija.

Remiantis paciento skundais, ligos ir gyvenimo anamneze, laboratorinių tyrimų duomenimis ir radiologinių tyrimų vaizdais, suformuota klinikinė diagnozė: PSC. Antrinė bilijinė

KC. Lėtinis KFN CHILD (angl. *Child – Pugh*) C, MELD – Na (angl. *Model For End – Stage Liver Disease*) 29. Portinės hipertenzijos sindromas: splenomegalija, hipersplenizmas, antrinė trombocitopenija, splenorenalinis šuntas, stemplės venų varikozės F1 – F2, portinė gastropatija, refrakterinis ascitas. Hiponatremija ir hipokalcemija. HPS, lėtinis kvėpavimo nepakankamumas (I tipo, hipokseminis). Pirminė arterinė hipertenzija, II* AKS padidėjimas. Delyras. Adaptacijos sutrikimas.

Paskutinės hospitalizacijos metu, pacientas pakartotinai aptartas transplantologų konsiliumo metu dėl ryškaus bendros būklės blogėjimo (atsirado gelta, hiponatremija, encefalopatija, refrakterinis ascitas, periferinės edemos), ligos progresavimo (dinamikoje išsivystė antrinė bilijinė cirozė, HPS, portinės hipertenzijos sindromas) ir stebimo ženklaus kepenų funkcijos pablogėjimo (dinamikoje išsivystė lėtinis KFN CHILD C, MELD – Na 29). Nestebint plautinės hipertenzijos progresavimo požymių buvo nuspręsta pacientą įtraukti į skubios kepenų transplantacijos laukiančiųjų sąrašą ir po 2 sav. atsiradus tinkamam donorui, nesant kontraindikacijų, atlikta *Transplantatio hepatis orthopica modo Belghiti. Hepaticojejunostomia termino – lateralis modus Y*.

2 lentelė. Atlikti laboratoriniai tyrimai ir jų dinamika.

Rodiklis (vnt.)	Norma	Atvykus	Dinamikoje		
			Prieš Tx	Po Tx	Po 1,5 metų
Leukocitų skaičius (*10 ⁹ /l)	4,0 – 9,8	2,54	4,03	3,55	4,25
Neutrofilų skaičius (*10 ⁹ /l)	1,5 – 6,0	1,70	2,00	1,90	2,30
Limfocitų skaičius (*10 ⁹ /l)	1,0 – 4,0	0,40	1,00	0,60	1,30
Eritrocitų skaičius (*10 ¹² /l)	Vyr. 4,3 – 5,8	2,02	2,47	3,16	3,74
Trombocitų skaičius (*10 ⁹ /l)	140 – 450	29	43	71	109
Hemoglobinas (g/l)	Vyr. 128 – 160	81	96	103	125
Hematokritas (l/l)	Vyr. 0,40 – 0,48	0,228	0,267	0,295	0,363
Albuminas (g/l)	35 – 52	-	-	33,1	-
CRB (mg/l)	≤ 5	17,5	-	5,81	1,14

AST (U/L)	≤ 40	-	46	17	20
ALT (U/L)	≤ 40	-	19	9	12
ŠF (U/L)	40 – 150	-	110	110	56
GGT (U/L)	≤ 36	-	27	31	12
Šlapalas (mmol/l)	2,5 – 7,5	11,0	-	-	-
Kreatininas (μmol/l)	64 – 104	118	80	61	77
GFG (ml/min/1,73m ²)	> 90	69	> 90	123	111
Bilirubinas bendras (μmol/l)	< 21	115,0	-	-	7,5
Bilirubinas tiesioginis (μmol/l)	< 5,3	53,0	-	-	-
Bilirubinas netiesioginis (μmol/l)	< 15,7	62,0	-	-	-
SPA (%)	70 – 130	-	30	-	-
INR (Owren)	0,90 – 1,19	-	1,89	-	-
Kalis (mmol/l)	3,8 – 5,3	4,0	3,5	4,8	-
Natris (mmol/l)	134 – 145	119	123	133	-

AST, aspartato aminotransferazė; ALT, alanino aminotransferazė; CRB, C – reaktyvusis baltymas; GFG, glomerulų filtracijos greitis; GGT, γ – glutamiltransferazė; INR, tarptautinis normalizuotas santykis; SPA, protrombinas; ŠF, šarminė fosfatazė; Tx, transplatacija.

Atlikus kepenų transplantaciją pacientas gydytas reanimacijos ir intensyvios terapijos skyriuje, kur antrą parą po operacijos, dėl kvėpavimo nepakankamumo atlikta reintubacija ir taikyta dirbtinė plaučių ventiliacija. Pooperacinė eiga komplikavosi kraujavimu iš kvėpavimo takų, dėl ko buvo atliktos sanacinės procedūros bronchoskopo pagalba ir dešinės bronchinės arterijos embolizacija. Pooperaciniame laikotarpyje išsivystė žarnyno nepraeinamumas ir gastroparezė – šios būklės gydymui buvo skirti prokinetikai, įkištas zondas endoskopo kontrolėje iki dvylikapirštės žarnos, taikyta infuzoterapija, elektrolitų balanso korekcija. Taip pat pacientui išsivystė ūminis inkstų nepakankamumas, dėl ko taikytos 4 dializės. Perkėlus ligonį tolimesniam gydymui į hepatologijos ir gastroenterologijos skyrių nustatyta kritinių būklių polineuropatija, kuri gydyta vitaminu B ir tiotoko rūgštimi. Visą pooperacinio gydymo laikotarpį taikyta antibiotikoterapija, tromboprofilaktika ir imunosupresinis gydymas.

Išleidžiant pacientą ambulatoriniam gydymui į namus toliau išliko encefalopatija, dirglumas, emocijų labilumas, vangumas, sutrikusi eisena dėl išsivysčiusios kritinių būklių neuropatijos. Ascitas ir periferinės edemos dinamikoje išnyko. Pacientui rekomenduota tęsti imunosupresinį gydymą (Tab. Tacrolimusi 6 mg, Tab. Methylprednisoloni 2 mg, Tab. Mycophenolati mofetili 500 mg), antibiotikoterapiją oportunistinių infekcijų profilaktikai (Tab. Sulfamethoxazoli et Trimethoprimi 480 mg iki 6 mėn. po transplantacijos) ir antihipertenzinį gydymą (Tab. Amlodipini 5 mg, Tab. Cosimpredi 5/5 mg). Taip pat gydymui skirta UDCR, protonų pompos inhibitoriai, virškinimo fermentai, magnio ir kalcio preparatai, vitaminas D, omega – 3 riebalų rūgštys. Psichiatro rekomenduota vartoti Tab. Mirtazipini 30 mg, Tab. Quetiapini 25 mg, Tab. Escitaloprami 5 mg. Neurologo rekomenduota vartoti Tab. Thiogamma 600 mg, Tab. Neurorubine, Tab. Pentoxifilini 400 mg.

Tolimesnė paciento būklė po transplantacijos yra sekama ambulatoriškai. Paskutiniuose laboratoriniuose tyrimuose, atliktuose prieš išrašant į namus, išliko saiki anemija, nebestebėta hiperbilirubinemijos, stabilizavosi ureminiai rodikliai (kreatininas, GFG) (2 lentelė). Praėjus 1,5 metų po kepenų transplantacijos ligonis tęsia paskirtus medikamentus, nebėra encefalopatiškas, nebejaučia dusulio, yra adekvačios nuotaikos, emociškai stabilus, atsistačiusi raumenų jėga ir eisena.

APTARIMAS

EPIDEMIOLOGIJA

PSC yra reta liga, kurios paplitimas visame pasaulyje iki šiol nėra tiksliai apibrėžtas. Remiantis aštuonių studijų iš Šiaurės Amerikos ir Europos duomenimis, buvo atlikta sisteminė apžvalga ir įvertinus gautus duomenis nustatytas PSC paplitimas bendroje populiacijoje siekė 0,77 atvejo 100 000 asmenų per metus (5). Randama duomenų, kad bendras PSC sergančiųjų skaičius JAV yra kiek mažesnis nei 200 000 asmenų, o Europoje paplitimas nesiekia 5 atvejų 10 000 gyventojų (iš viso kiek mažiau nei 250 000 sergančiųjų visoje Europoje) (3). Keliuose epidemiologiniuose tyrimuose pastebėta, kad PSC paplitimas kasmet didėja. Šis didėjimas siejamas su tobulesnėmis diagnostinėmis technologijomis (ERCP ir MRCP) ir padidėjusiu UŽL paplitimu, kurios dažnu atveju yra PSC komplikacija (14).

Daugiau nei 80 proc. pacientų stebimas glaudus ryšys tarp PSC ir UŽL (10). OK pasireiškimas nustatomas 25 – 90 proc. atvejų – šis skaičius svyruoja priklausomai nuo atliktų biopsijų, kadangi storosios žarnos makroskopinis vaizdas ligos pradžioje gali būti normalus, nepaisant jau esamų mikroskopinių pokyčių ir histologiškai aptinkamo kolito (5). Kitokie duomenys randami tarp pacientų, kuriems diagnozuota tik UŽL, nes ligoniams su OK, PSC nustatomas tik apie 5 proc. atvejų (11).

Lyginant paplitimą tarp lyčių Vakarų Europoje, Šiaurės Amerikoje ir Japonijoje, PSC yra dažnesnis tarp vyrų ir sudaro 55 – 68 proc. (11,14). Vidutinis amžius diagnozės nustatymo metu yra tarp 37 ir 55 metų. Japonijoje amžiaus vidurkis yra 43,5 metų ir praktiškai sutampa su kitais regionais (14).

Didelę klinikinę svarbą sergant PSC turi padidėjusi tulžies latakų ir kolorektalinio vėžio rizika. Daugiacentriniame tyrime iš 7119 PSC sergančiųjų, kepenų ir tulžies pūslės navikas buvo diagnozuotas 10,9 proc., Nyderlanduose atlikto populiacijos tyrimo duomenimis – CCA diagnozuota 7 proc. PSC pacientų. Tuo tarpu Azijoje ir Pietų Europoje navikinių susirgimų dažnis tarp PSC sergančiųjų yra mažesnis – 3,5 – 5,7 proc. Literatūros duomenimis iki 50 proc. CCA nustatoma per 1 metus nuo PSC diagnozės ir tikėtina, kad tokiais atvejais CCA paskatina ligos progresavimą (3).

ETIOLOGIJA IR PATOGENEZĖ

PSC gali būti apibūdinamas kaip sąveika tarp uždegimo, fibrozės ir cholestazės (1). Liga dažnai komplikuojasi UŽL, ypač OK, todėl manoma, kad ligos etiologija ir patofiziologija yra susijusi su imunologine arba genetinė anomalija, kylančia dėl sutrikusio storosios žarnos gleivinės apsauginio mechanizmo (14). Randama duomenų, kad sergančiųjų PSC ir UŽL broliai ir seserys turi didesnę PSC pasireiškimo riziką, kas patvirtina genetinių faktorių įsitraukimą ligos patogenezėje (3,5). Pastebima, kad vieni stipriausiai pasireiškiančių genetinių faktorių yra žmogaus leukocitų antígeno (ŽLA) haplotipai, kuriuose aptinkama apie 20 genų susijusių su PSC (5,9). Labiausiai tikėtina, kad ŽLA I ir/ar II klasės yra atsakingos už sukeliamus pokyčius sergant PSC (3). Vienoje atliktoje studijoje nustatyta, kad ŽLA – DRw52a buvo aptinkamas 100 proc. PSC pacientų, tačiau vėlesniuose tyrimuose nustatytas tik 50 proc. šio haplotipo pasireiškimas.

Taip pat pastebėta, kad ŽLA – DRw52a ir rečiau pasitaikantis ŽLA – DR4 siejasi su didesne rizika, kad išsivystys sunki arba progresuojanti ligos forma (5).

Atliekant tyrimus su pacientais pastebėti ląstelinio ir humoralinio imuniteto pokyčiai. Iš PSC sergančių pacientų paimtose kepenų biopsijose nustatytas dominuojantis ląstelių tipas uždegiminiame kepenų infiltrate yra T ląstelės. Manoma, kad tarp cholangiocitų ir T ląstelių yra kryžminė sąveika, dėl kurios palengvinamas T ląstelių patekimas į įvairias kepenų sritis (3). Kilus imuninei reakcijai T ląstelės atakuoja tulžies pūslės latakų epitelį ir išskiria profibrinogeninius citokinus (pvz.: transformuojantį augimo faktorių β), kurie lemia latakų siaurėjimą ir randėjimą (1,5). Žinoma, kad uždegiminiame procese taip pat dalyvauja ir kitos imuninės sistemos ląstelės, tokios kaip makrofagai, neutrofilai, natūralūs kiliai, natūralių kilių T ląstelės, tačiau tikslus jų dalyvavimo mastas išlieka neaiškus (1,3). Humoralinio imuniteto pokyčiuose aptinkama, kad iki 50 proc. pacientų turi padidėjusį imunoglobulino M (IgM), kiek rečiau – padidėjusį imunoglobulino G (IgG) kiekį. Taip pat dažnai PSC pacientams yra aptinkami autoantikūnai, kurių titrai siekia AIH lygį. Dažniausiai pasitaikantys autoantikūnai yra antikūnai prieš lygiuosius raumenis (SMA) ir anti – nukleariniai antikūnai (ANA), aptinkami 75 proc. pacientų, bei perinukleariniai anti – neutrofiliniai antikūnai (P – ANCA) aptinkami iki 80 proc. pacientų. Pastarieji yra nukreipti prieš 50 kilodaltonų mieloidinį branduolio apvalkalo baltymą, priešingai nei tipiniai P – ANCA antikūnai, kurie dažniausiai būna nukreipti prieš mieloperoksidazę (3).

Kita galima PSC priežastimi yra laikomas uždegiminis atsakas kylantis tulžies pūslės latakuose dėl lėtinės ar pasikartojančios bakterinės infekcijos portinėje kraujotakoje bei dėl toksinio tulžies rūgščių poveikio (9). Stiprus ryšys tarp PSC ir OK iškėlė teoriją, kad padidėjęs bakterijų patekimas į portinę kraujotaką per uždegiminę storosios žarnos sienelę gali sukelti lėtinį ar pasikartojantį cholangitą, arba manoma, kad bakterijų apykaitos produktai gali sukelti kepenų ir tulžies latakų uždegimą, dėl kurio atsiranda būdingas patologinis ir cholangiografinis vaizdas. Vis tik šiai teorijai patvirtinti surinkti duomenys prieštaringi – ankstyvuojau laikotarpiu atliktose studijose su PSC pacientais nustatyta, kad jiems yra padidėjusi portinės venos bakteriemijos rizika, tačiau vėlesniuose tyrimuose portinės venos flebitų atvejų šiems pacientams nebuvo nustatyta. Kitokia tendencija stebėta tyrimuose atliktuose su gyvūnais – esant plonosios žarnos bakterijų

pertekliui stebėti pokyčiai tulžies latakuose buvo panašūs į pokyčius, aptinkamus PSC sergantiems asmenims (5,15).

Literatūroje vis dažniau kalbama apie žarnyno – kepenų ašį, nes yra pastebimas žarnyno mikrobiotos dalyvavimas tulžies homeostazėje sergant kepenų ligomis (3,5). Pagrindinė šio proceso hipotezė yra ta, kad žarnyno mikrobai (arba jų apykaitos produktai) translokuojasi pro uždegimo pažeistą nesandarų žarnyno barjerą ir pasiekia kepenis per portinę kraujotaką, tokiu būdu kepenyse sukeldami uždegimą ir galiausiai fibrozę (15). Kokiais mechanizmais bakterijų įvairovė ir kiti žarnyno mikrobų pokyčiai gali būti patogeniški dar lieka neaišku. PSC atveju keliamos kelios hipotezės, pradedant imunologiniais mechanizmais (pvz.: pakitusi įgimto imuninio atsako aktyvinimo būseną, mikrobų apykaitos produktų antigeniškumas) ir pabaigiant medžiagų apykaitos veiksniais (pvz.: susijusiems su bakteriniu tulžies rūgščių ko – metabolizmu) (3).

Dar viena numanoma PSC sukianti priežastis galėtų būti cistinės fibrozės transmembraninį receptorių (CFTR) koduojančio geno mutacija (5,11). Ši teorija iškelta pastebėjus radiologinius ir histologinius panašumus tarp PSC ir cistinės fibrozės (CF). Viename išankstiniame tyrime nustatyta, kad pogrupis PSC sergančių pacientų turėjo CFTR sukeltos jonų transportavimo disfunkcijos požymių ir šių pacientų chloridų sekrecijos atsako rezultatai buvo žemesni, lyginant su CF sergančiųjų grupe, tačiau aukštesni, nei kontrolinės grupės rezultatai (5).

DIAGNOSTIKA

PSC diagnostika remiasi bendra klinikinių, laboratorinių, vaizdinių ir histologinių požymių įvairove. Įtarti PSC ir atlikti detalų ištyrimą reikėtų pacientams su UŽL ir aptikus pokyčius kepenų biocheminiuose tyrimuose, ypač esant padidėjusioms ŠF ir GGT reikšmėms, arba pacientams nesergantiems UŽL ir aptikus be priežasties padidėjusius cholestazinius kepenų fermentus (16). Kartu su pokyčiais kraujyje cholangiografiškai stebimos multifokalinės striktūros intrahepatiniuose ir ekstrahepatiniuose tulžies latakuose, kartais gali būti aptinkamos segmentinės latako dilatacijos (11,12). Taip pat PSC diagnozės nustatymui galima atlikti kepenų biopsiją, kuri šiomis dienomis taikoma pakankamai retai, tačiau ji yra indikuotina esant normaliam cholangiogramų vaizdui ir išliekant aukštai ligos tikimybei, kliniškai įtariant imunoglobulino G4

(IgG4) – asocijuotą cholangitą (IgG4 – SC), PSC persidengimo sindromą ar diagnozuojant smulkių latakų PSC (8,10). Pagal gautus histologinius duomenis PSC galima suskirstyti į 4 stadijas: žr. 3 lentelę (10).

3 lentelė. Pirminio sklerozuojančio cholangito histologinė vertinimo sistema.

Stadija	Požymiai
I – Portinė	Portinė edema, uždegimas, duktalinė proliferacija; pokyčiai apima portinę triadą ir neplinta į parenchimą, portiniai laukai ne daug išsiplėtę
II – Periportinė	Periportinė fibrozė su/be uždegimo; pokyčiai išplitę parenchimoje, portiniai laukai išsiplėtę
III – Septalinė	Septalinė fibrozė ir/ar tiltinė nekrozė
IV – Cirotinė	Biliarinė cirozė

Nepaisant to, kad vis dažniau pacientai sergantys PSC yra identifikuojami ankstyvose ligos stadijose remiantis besimptomiais kepenų fermentų pokyčiais, mažiausiai 45 proc. pacientų ligos pradžia pasireiškia nuolatiniais ar protarpiniais simptomais, kurie reikšmingai sumažina gyvenimo kokybę, o 22 proc. besimptomų pacientų ligos simptomai išsivysto 5 metų laikotarpyje (17). Literatūroje aprašomi klinikiniai atvejai formuoja nuomonę, kad pagal patofiziologiją simptomus galima suskirstyti į tris grupes: simptomai sukelti biliarinės obstrukcijos ir cholestazinio KFN; simptomai sukelti pažengusios lėtinės kepenų ligos ir KC; simptomai sukelti UŽL, kurie komplikuoja PSC eigą (tačiau tai nėra tikrieji PSC simptomai) (14). Dažniausiai pasireiškiantys PSC būdingi klinikiniai simptomai yra nuovargis, niežulys, viršutinio dešinio pilvo kvadranto skausmas, karščiavimas, svorio netekimas ir emocinis distresas, kurie vargina 47 – 56 proc. pacientų (8,17). Niežulio ir pilvo skausmo intensyvumas gali stipriai varijuoti ir staigiai pablogėti išsivysčius biliarinei obstrukcijai ar ūmiam bakteriniam cholangitui (17). Atliekant fizinę apžiūrą, apie pusei simptominių pacientų diagnozės nustatymo metu dažniausiai yra aptinkama gelta, hepatomegalija, splenomegalija ir odos nudraskymai (2,12).

Atliekant serumo biocheminį tyrimą, 75 proc. PSC ligonių aptinkami kepenų rodiklių pokyčiai. Labiausiai paplitę PSC žymenys, rodantys cholestazinę ligos kilmę yra padidėjęs ŠF (nuo 3 iki 10 kartų virš normos ribos > 6 mėn.) ir GGT (8,10). Nors ŠF reikšmės padidėjimas yra

charakteringiausias ligos požymis, galimas ir transaminazių (pvz. alanino transaminazės (ALT), aspartato transaminazės (AST)) padidėjimas, kartais rodantis uždegiminę ligos eigą ir išsivysčiusį PSC/AIH persidengimo sindromą arba PSC su AIH požymiais pasireiškimą (1). Padidėjęs serumo bilirubinas aptinkamas 28 – 40 proc. atvejų ir rodo galimai labiau pažengusią ligą, išsivysčiusią KC ar dominuojančias biliarines striktūras (1,8). Kiti požymiai rodantys KC arba portinės hipertenzijos buvimą yra padidėjęs protrombino laikas arba tarptautinis normalizuotas santykis (INR), hipalbuminemija ir trombocitopenija (8).

Priešingai nei pirminio biliarinio cholangito (PBC) su AIH atveju, PSC neturi diagnostikai reikšmingo autoantikūnių aktyvumo ir nepaisant didelio nustatomi jų kiekio, nei vienas antikūnas nėra specifiškas PSC (10,17). Japonijoje atliktuose tyrimuose tik 37,3 ir 2,4 proc. PSC pacientų atitinkamai aptikti teigiami ANA ir P – ANCA autoantikūnai (14). Nustačius padidėjusias autoantikūnių reikšmes, reikėtų pagalvoti apie galimai išsivysčiusį AIH, su IgG4 susijusią ligą arba persidengimo sindromą. Serumo IgG4 koncentracijos padidėjimas nėra būtinai specifiškas su IgG4 susijusiai ligai, nes literatūroje aptinkama duomenų apie IgG4 padidėjimą sergant PSC. Nustačius IgG4 koncentracijos padidėjimą mažiausiai 4 kartus virš normos ribos ar IgG4 : IgG1 santykio padidėjimą virš 0,24, galima galvoti apie IgG4 – SC (1).

PSC diagnozavimui labai svarbūs vaizdiniai tyrimai. Transabdominalinis UG tyrimas retai padeda nustatyti tikslią diagnozę, tačiau jis yra naudingas siekiant įvertinti kitas galimas biliarines obstrukcijos priežastis tokias kaip choledocholitiazė, kuri gali komplikuoti esamas striktūras ir cholestazę sergant PSC. UG tyrimas taip pat naudingas aptinkant ir sekant (kas 6 – 12 mėn.) tulžies pūslės polipus, bei nustatant besivystančią portinę hipertenziją (stebima splenomegalija). Kontrastinė KT leidžia aptikti cholangiopatijos požymius, bet dažniausiai yra taikoma įtariamos CCA diagnozavimui ir stadijavimui (1,8). Auksiniu standartu PSC diagnozavimui išlieka cholangiografija (2). Galimi trys cholangiografijos būdai: MRCP, ERCP ir perkutaninė transhepatinė cholangiografija (PTC) (10). Įvairiose studijose pastebėta, kad MRCP diagnostinis tikslumas yra labai panašus su ERCP, o jautrumas ir specifiskumas sudaro 80 – 100 proc. ir 89 – 100 proc. atitinkamai, todėl įvertinus ERCP sukeliamas komplikacijų rizikas MRCP yra dažniau pasirenkama diagnostikos priemonė. Atlikta MRCP diagnostinio naudingumo meta analizė apėmė šešis gerai kontroliuojamus perspektyvinius tyrimus ir aptiko, kad PSC nustatymo jautrumas ir

specifiškumas yra atitinkamai 86 ir 94 proc. Tačiau MRCP tampa mažiau jautrus nei ERCP aptinkant ankstyvuosius PSC sukeltus pokyčius ir yra mažiau specifiškas esant KC (8). Tokiu atveju esant didelei PSC tikimybei ir neigiamiems arba dviprasmiškiems MRCP duomenims, atliekama ERCP, kuri gali būti kaip gydomoji procedūra, leidžianti praplėsti ir stentuoti latakus, bei suteikianti diagnostinės informacijos paimant biopsija ir atliekant tepinėlio citologiją. Cholangiografiniuose vaizduose stebimos segmentinės striktūros su proksimalinių tulžies latakų išsiplėtimu ir maišelių susiformavimu sukuria „karoliukų“ vaizdą, kuris yra specifiškas PSC (2).

Didelis skaičius cholangiografinių požymių yra aprašomas esant didelių latakų PSC ir jie apima daugybines striktūras, fokales dilatacijas ar ektazijas, intrahepatinių ir/ar ekstrahepatinių latakų sienelės sustorėjimus, periferinių intrahepatinių latakų obliteraciją su biliarinio medžio sutrumpėjimu, ampulės retrakciją ir periduktalinį uždegimą. Tačiau visi šie požymiai nėra patognominiai PSC ir tai apsunkina ligos diferenciaciją nuo antrinio sklerozuojančio cholangito (ypatingai nesant kolito). Manoma, kad cholangiografiškai stebimi maišeliai ekstrahepatiniuose latakuose yra specifiškiausias PSC požymis. Tokie latakų divertikulai bendrajame hepatiniame, bendrajame tulžies latake ir labai retai cistiniame latake dažniausiai stebimi esant pažengusiai ligos stadijai ir aprašomi tik 7,5 proc. visų didelių latakų PSC ligos atvejų. Kitokia situacija yra esant smulkių latakų PSC, kai cholangiografiškai neaptinkama pokyčių latakuose. Dviejose naujausiose publikacijose skelbiama apie prospektyviai stebėtus mažų kohortų tyrimus su pacientais sergančiais smulkių latakų PSC ir stebint jų natūralią ligos eigą. Progresavimas iki didelių latakų PSC buvo aprašytas atitinkamai 33 proc. ir 55 proc. po vidutiniškai 11 metų stebėjimo kiekviename tyrime. Nė viename tyrime nenustatyta koreliacijos su pradiniais MRT radiniais ir progresavimu iki didelių latakų PSC (17).

HEPATOPULMONINIS SINDROMAS

HPS yra dažniausiai pasitaikanti kvėpavimo nepakankamumo forma pacientams sergantiems lėtine kepenų liga (18). Šiai būklei būdinga nenormali arterijų oksigenacija, kurią sukelia intrapulmoninės kraujagyslių dilatacijos atsirandančios sergant kepenų liga, portine hipertenzija ar turint įgimtus portosisteminius šuntus. HPS atveju dėl išsivysčiusios portinės hipertenzijos stebima padidėjusi bakterijų translokacija ir toksinų atsipalaidavimas į kraujotaką (intestininė endotoksemija), kurie stimuliuoja vazoaktyvių mediatorių, dalyvaujančių plaučių

kraujagyslių vazodilatacijoje ir angiogenezėje, atsipalaidavimą (19). HPS yra aptinkamas nuo 5 iki 30 – 32 proc. pacientų, įtrauktų į kepenų transplantacijos laukiančiųjų sąrašą ir sergančių KC (18,20,21). Kliniškai pasireiškiantys HPS simptomai – distalinė cianozė, dusulys ir būgno lazdelių pirštai – yra ilgalaikės hipoksemijos pasekmė. Apie 25 proc. pacientų pasireiškia platiplnėja (dusulys, pablogėjęs dėl stačios padėties ir pagerėjantis gulint) ir ortodeoksija (hipoksijos ir hipoksemijos paūmėjimas vertikalioje padėtyje) (18,20). HPS reikėtų įtarti pacientams su lėtine kepenų liga, kuriems pasireiškia dusulys, platiplnėja/ortodeoksija ir/ar esant oksigenacijos sutrikimo požymių (pvz.: periferinio kraujo saturacija < 96 proc.) (19). Įtariant HPS tikslinga atlikti arterinio kraujo dujų tyrimą kvėpuojant aplinkos oru tiek gulint, tiek stovint (patvirtinama jei PaO₂ (parcialinis deguonies slėgis) < 80 mmHg nesant kitos priežasties arba A – a (alveolių – arterijų) gradientas ≥ 15 mmHg (arba ≥ 20 mmHg vyresniems nei 64 m.)) (21). Priklausomai nuo hipoksemijos laipsnio, HPS yra skirstomas į: lengvą (PaO₂ ≥ 80 mmHg), vidutinio sunkumo (PaO₂ 60 – 80 mmHg), sunkų (PaO₂ 50 – 60 mmHg), labai sunkų (PaO₂ < 50 mmHg) (20). Iš vaizdinių tyrimų efektyviausia atlikti kontrastinę transtorakalinę echokardiogramą, norint atmesti kraujo nuosrūvį širdyje iš dešinės į kairę (21). Gydomo galimybės yra ribotos, nes išsivysčius HPS, vienintelis efektyvus gydymo būdas yra kepenų transplantacija, kuri skiriama sunkiu ir labai sunkiu HPS sergantiems pacientams (22,23).

GYDYMAS

Medikamentinis gydymas

Iki pat šių dienų nėra patvirtinto ar įrodyto kliniškai naudingo PSC gydymo, o vidutinis pacientų išgyvenamumas be transplantacijos nuo diagnozės nustatymo yra 15 – 22 metai (24,25). PSC sergančiųjų priežiūra susideda iš simptomų palengvinimo ir komplikacijų, tokių kaip obstrukcijos/striktūros, cirozė ir portinė hipertenzija, gydymo (10). Ligos proceso valdymui skiriami imunosupresiniai preparatai, tulžies rūgštys, chelatoriai ir steroidai dažniausiai neparodo jokios reikšmingos naudos ligonių gydyme, todėl vienintele efektyvia terapija yra laikoma kepenų transplantacija, po kurios pacientų išgyvenamumas siekia 85 proc. 5 metų ir 70 proc. 10 metų laikotarpyje. Kitas taikomas gydymo metodas yra dominantinių striktūrų endoskopinis ar perkutaninis transhepatinis dilatavimas, kuris palengvina cholestazę ir pagerina laboratorinių tyrimų rezultatus, tačiau tai nėra ligos progresavimą stabdantis gydymo būdas (25).

UDCR yra plačiausiai ištyrinėtas ir dažniausiai paskiriamas vaistinis preparatas gydant PSC. UDCR yra hidrofilinė tulžies rūgštis, kuri vidutinėmis dozėmis, manoma daugiausia veikia per cholangiocitus, suteikdama jiems apsauginį poveikį mažindama tulžies hidrofobiškumą ir toksiškumą stimuliuojant kepenų ir tulžies sekreciją bei sukeldama tiesioginį poveikį adaptaciniam imunitetui, pvz.: slopinant dendritines ląsteles, tačiau tikslūs UDCR veikimo mechanizmai nėra galutiniai apibrėžti (26). Ankstyvieji atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai pademonstravo serumo bilirubino, ALT ir ŠF sumažėjimą įvairiose UDCR dozėse (10 – 15 mg, 13 – 15 mg, 17 – 23 mg ir 28 – 30 mg/kg/d), nors ir nebuvo nustatyta įtakos bendram išgyvenamumui, kepenų transplantacijos dažniui ar CCA išsivystymui. Jungtinėje Karalystėje ir Nyderlanduose atlikti populiaciniai tyrimai taip pat neparodė skirtumo vertinant išgyvenamumą be transplantacijos tarp pacientų gydytų ir negydytų UDCR (24). Atliekant daugiacentrinį tyrimą su 150 PSC pacientų, gaunančių dideles UDCR dozes (28 – 30 mg/kg), buvo pastebėta didelis šalutinių reiškinių pasireiškimo, mirčių, kepenų transplantacijų ir venų varikozijų išsivystymo dažnis UDCR gydytų asmenų grupėje, dėl ko tyrimas buvo nutrauktas ankstyvoje stadijoje. Visapusiškai vertinant pastebima, kad UDCR pagerina kepenų biocheminius rodiklius, tačiau nepagerina ligos išėičių ir galimai kelia pavojų sveikatai skiriant preparatą didelėmis dozėmis (8).

Siekiant surasti alternatyvų UDCR terapijai, paskutiniu metu kuriama vis daugiau naujų medikamentų simptominiam PSC gydymui. 24 – *nor*ursodeoksicholinė rūgštis (*nor*UDCR) yra UDCR derivatas, gautas sutrumpinus šoninę grandinę, kuris pereina per visą enterohepatinę kraujotaką (priešingai nei UDCR, kuri absorbuojama plonojoje žarnoje). To pasekoje susiformuoja „cholehepatinis šuntavimas“ leidžiantis cholangiocitams reabsorbuoti tulžies rūgštis ir grąžinti jas į hepatocitus, taip sukeldamas bikarbonatais praturtintą cholerezę ir sumažindamas tulžies toksiškumą epitelio struktūroms (24). Priešingai nei UDCR, *nor*UDCR sekretuojama į tulžį nekonjuguotoje, glukoronizuotoje formoje ir jos metabolitas, *nor* – lithocholatas, nesikaupia hepatocituose ir nesukelia hepatotoksiškumo gyvūnų modeliuose. Tai yra svarbu, nes tiriant pacientus vartojusius dideles UDCR dozes, buvo aptinkamas padidėjęs hepatotoksiškos lithocholinės rūgšties kiekis kraujyje, kuris galimai didina nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo dažnį (26). Kiti preparatai, kurių efektyvumas PSC gydyme yra tiriamas, yra farnezonido X receptoriaus (FXR) agonistai (steroidiniai ir nesteroidiniai), peroksisomų proliferacijos aktyvuotų receptorių (PPAR) agonistai ir anti – fibrotikai (24,26).

Kita populiarėjanti gydymo tendencija yra žarnyno mikrobiotos moduliacija. Stiprus ryšys tarp PSC ir žarnyno uždegimo iškėlė hipotezę, kad sutrikęs gleivinės imunitetas ir žarnyno disbiozė prisideda prie kepenų ligos vystymosi. Sergant PSC, žarnyno mikrobiota pasikeičia: sumažėjusi bakterijų įvairovė ir kiekis lemia tulžies rūgščių metabolizmo sulėtėjimą, sumažėja žarnyno barjero funkcijos palaikymui svarbių butiratą gaminančių rūšių gausa ir suklesti bakterijų rūšys, generuojančios substratus kepenų ektofermentams, kurie skatina priešuždegiminį leukocitų persiskirstymą ir audinių fibrozę. Remiantis šiais pastebėjimais, populiariausi ir labiausiai tyrinėjami žarnyno mikrobiotą veikiančys metodai yra geriamasis vankomicinas ir išmatų transplantacija, tačiau dar vis trūksta išsamesnių duomenų apie jų klinikinį efektyvumą (13,24).

Nepaisant to, kad PSC yra laikoma imuninio proceso sukelta liga, klinikinė patirtis gydant pacientus sergančius aktyviu kolitu, naudojant steroidus ir kitus imunosupresinius vaistus, neparodė PSC ligos aktyvumo sumažėjimo ar išėities pagerėjimo (8). Pastebėta, kad atliekant kepenų transplantaciją ir skiriant imunosupresinius preparatus didelėmis dozėmis, apie 30 proc. pacientų išsivysto pakartotinis PSC. Galimos priežastys yra tai, kad asmenys, esantys skirtinguose ligos proceso etapuose, istoriškai buvo traktuojami kaip viena populiacija ir taip pat tikėtina, kad atsakas į imunosupresiją skiriasi tiems, kurių pagrindinė ligos priežastis yra uždegimas, palyginti su pacientais, kuriems nustatyta KC ar dominuojančios tulžies striktūros (24). Mažais atsitiktinių imčių tyrimais buvo tiriamas prednizolono, budenozido, metotreksato, mikofenolato ir priešnavikinio nekrozės faktoriaus monokloninių antikūnių vaidmuo. Nėra įrodymų, kad kuris nors iš šių vaistų yra veiksmingas, todėl nė vieno negalima rekomenduoti klasikinio PSC gydymui. Vis dėlto kai kurie iš šių vaistų gali būti vartojami esant PSC persidengimo sindromui, nes pacientai su AIH požymiais yra labiau linkę reaguoti į imunosupresinį gydymą, tačiau tinkamiausias sisteminės steroidų terapijos pasirinkimas iki šiol nėra aiškus (8).

Endoskopinis gydymas

Sergant PSC, endoskopinė terapija yra veiksminga pažeidimui esant tik stambesniuose tulžies latakuose, kai susiformuoja dominuojančios tulžies latakų striktūros, kurių skersmuo yra < 1,5 mm bendrajame tulžies latake arba < 1,0 mm hepatiniuose latakuose. Dominuojančios striktūros dažnai yra aptinkamos kaip pirmas PSC simptomas ir beveik visada išsivysto ligos eigoje

(11). Nors tikslus endoskopinės terapijos poveikis striktūroms nėra pilnai išaiškintas, su gyvūnais ir žmonėmis atlikti tyrimai rodo, kad biliarinės obstrukcijos dekompresija apsaugo nuo tolimesnės žalos ir gali lemti fibrozinės kepenų ligos regresavimą. Pastebima, kad endoskopinis striktūrų gydymas dažnai pagerina kepenų biocheminius rodiklius, mažina niežulį ir galimai sumažina pasikartojančio cholangito riziką, todėl yra pritariama kartotinėms endoskopinėms intervencijoms (dažniausiai balioninė dilatacija ir/ar stentavimas) dėl dominuojančių tulžies latakų striktūrų pacientams, sergantiems simptomine ligos forma (8). Išskylanti problema yra ta, kad optimalus striktūrų plėtimo metodas ir dažnumas išlieka neaiškus (1). Vieninteliame retrospektyviniame tyrime palygintos balioninė dilatacija (34 pacientai) ir balioninė dilatacija su stentavimu (37 pacientai) PSC sergančiųjų tarpe. Grupėje, kurioje buvo atliekama „tik balioninė dilatacija“, buvo taikomi tik endoskopiniai gydymo metodai, kai tuo tarpu 23 pacientams (62 proc.) „stentuotų“ grupėje buvo taikomas ir perkutaninis gydymo būdas, dėl nepavykusio endoskopinio priėjimo ir/ar dominantinės striktūros dilatacijos. Stebėtas vienodas serumo bilirubino koncentracijos sumažėjimas abiejose grupėse, tačiau didesnis procedūrų skaičius ir daugiau komplikacijų nustatyta „stentuotų“ grupėje lyginant su „balioninės dilatacijos“ grupe (procedūrų skaičiaus vidurkis vienam pacientui 5,0 ir 2,1 atitinkamai). Iš komplikacijų 7 pacientams (10 proc.; 5 iš jų iš „stentuotų“ grupės) pasireiškė tulžies latakų perforacija. Nustatyti šio tyrimo išvadas yra sunku, nes pasirinkti skirtingi priėjimo keliai (endoskopinis ir perkutaninis), galimai pasitaikė sunkesni striktūrų atvejai „stentuotų“ grupėje ir taikytas ilgalaikis stentavimo metodas (vidutiniškai 3 mėn.), kai įprastai rekomenduojama stentą šalinti po 1-2 sav. (16). Europos ir Amerikos PSC gydymo protokolai kaip pirmo pasirinkimo metodą rekomenduoja rinktis balioninį dilatavimą be stentavimo, o stentavimą taikyti, kai striktūrų šalinimui nepakanka vien tik balioninės dilatacijos (8).

Kepenų transplantacija

Kepenų transplantacija yra vienintelis galutinis PSC gydymo būdas (14). Dėl PSC transplantuoti pacientai pasižymi puikiais ligos išėjimais lyginant su tais, kuriems transplantacijos atliktos dėl kitų etiologinių veiksnių. Europos Kepenų Transplantacijos Registras (apimantis duomenis iš Jungtinės Karalystės) nustatė, kad 1, 3 ir 5 metų išgyvenamumas atitinkamai siekė 86, 80 ir 77 proc. tarp pacientų, kuriems transplantacija atlikta tarp 1988 ir 2005 metų. Nustatyti optimalų laiką, kada pacientą nusiųsti transplantacijos įvertinimui, yra sunku, nes

gelta gali atsirasti dėl KFN ir/ar biliarinės obstrukcijos, kuri gali reaguoti į endoskopinį gydymą. Dėl sunkumų numatant ligos išėitis ir ypatingos sunkaus pasikartojančio cholangito ir CCA rizikos, kai kuriose nacionalinėse paskirstymo schemose pacientams, sergantiems PSC, suteikiami išimčių balai, siekiant subalansuoti jų riziką lyginant su kitomis KC priežastimis, naudojant balų sistemas, pvz. MELD (8). MELD balas apskaičiuojamas iš paciento bilirubino, INR ir kreatinino verčių, kurios kartu leidžia įvertinti kepenų disfunkciją, kurią galima palyginti su kitos kilmės kepenų ligomis (11). 2016 metų sausio mėn. MELD balų sistema buvo atnaujinta ir papildomai įtraukta natrio (MELD – Na) reikšmė, nes hiponatremija yra dažna pacientų su ciroze problema ir pagal hiponatremijos sunkumą galima vertinti cirozės sunkumo laipsnį (27). Jeigu MELD balų suma yra ≥ 15 arba pacientui pasireiškia KC ir/ar portinė hipertenzija, jį reikia įtraukti į skubios kepenų transplantacijos laukiančiųjų sąrašą (8). Šiaurės šalyse biliarinės displazijos buvimas jau yra indikacija prevencinei kepenų transplantacijai (1). Yra išimtinų atvejų, kada pacientą galima įtraukti į kepenų transplantacijos laukiančiųjų sąrašą, nepaisant žemo (< 15) MELD balų skaičiaus: esant pasikartojančiam ar refrakteriniam cholangitui, nekoreguojamam niežuliui ar < 3 cm diametro periferinei ar vartų srityje lokalizuotai CCA (13).

Nepaisant to, kad kepenų transplantacija yra vienas efektyviausių PSC gydymo metodų, potransplantacinis pasikartojantis PSC išsivysto 10 – 40 proc. atvejų (8). Pagrindiniai ligos pasikartojimą lemiantys rizikos faktoriai yra vyriška lytis, aktyvus kolitas po transplantacijos, citomegalo viruso infekcija, anamnezėje buvusi ūmi ląstelių atmetimo reakcija, prailgintas gliukokortikoidų vartojimas ir CCA buvimas prieš transplantaciją (8,13). Pasikartojančio PSC diagnozė nustatoma aptikus būdingus pokyčius kepenų biopsijoje ir cholangiografijos vaizduose bei nesant duomenų už kitas galimas patologijas, tokias kaip nesuderintas pagal ABO kraujo grupę kepenų alografas, dominuojanti anastomozės striktūra ar hepatinės arterijos trombozė (13). Nėra jokių duomenų patvirtinančių, kad potransplantacinė vienguba ar kombinuota imunosupresinė terapija sumažina ligos pasikartojimo riziką, tačiau dauguma klinikų vis vien skiria trigubos imunosupresinės terapijos režimą. Dažniausiai pasikartojantis PSC sunkiai pasiduoda gydymui ir apie 50 proc. atvejų yra reikalinga pakartotinė kepenų transplantacija (8).

PROGNOZĖ

Didžiąją dalį pacientų PSC yra progresuojanti liga, kurios metu biliarinė fibrozė vystosi į KC ir galutinės stadijos kepenų ligą ar CCA (3). Ligai progresuojant, stebima fluktuojanti cholestazinių kraujo tyrimų ir klinikinių simptomų dinamika, palaipsniui vystantis KC (14). Pagrindiniai faktoriai, pagal kuriuos vertinama ligos prognozė, yra amžius diagnozės nustatymo metu, bilirubinas, albuminas, CHILD balas, hepatinė fibrozė ir hepatosplenomegalija. 2003 metais Japonijoje atlikta nacionalinė apžvalga nustatė, kad jaunas amžius diagnozės nustatymo metu ir žemas bilirubinas buvo siejamas su gera ligos prognoze. 2015 metais remiantis šio tyrimo duomenimis buvo pakartota daugiamatė analizė, kuri taip pat patvirtino, kad jaunas amžius diagnozės nustatymo metu, žemas bilirubinas ir didelis albumino kiekis lemia gerą ligos prognozę (14).

Svarbu nepamiršti, kad pacientams sergantiems PSC yra tikslingas periodinis ištyrimas dėl tulžies pūslės karcinomos, CCA ir storosios žarnos vėžio, o turintiems KC – svarbus stebėjimas dėl gastroezofaginių varikozijų ir HCC (10,13). Patikra dėl CCA ir tulžies pūslės karcinomos turėtų būti atliekama visiems ≥ 20 metų amžiaus pacientams, nepriklausomai nuo ligos stadijos. Patikrinimą svarbu atlikti pirmaisiais diagnozės nustatymo metais, taip pat pacientams su OK ir tiems, kuriems liga buvo nustatyta vyresniame amžiuje. Ištyrimas nėra būtinas pacientams su smulkių latakų PSC ar jaunesniems nei 20 metų pacientams dėl žemos hepatobiliarinių navikų rizikos (13). Dėl padidėjusios storosios žarnos vėžio rizikos, PSC pacientams su UŽL rekomenduojama kasmetinė patikra atliekant apžvalginę kolonoskopiją su segmentine gleivinės biopsija. Jei nėra patvirtintos UŽL – kolonoskopiją rekomenduojama atlikti kas 5 metus (1).

IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Išvados: Pirminis sklerozuojantis cholangitas yra reta cholestazinė kepenų liga, kuri kliniškai dažniausiai pasireiškia niežuliu, gelta, pilvo skausmu bei nuovargiu ir palaipsniui progresuoja iki galutinės stadijos kepenų ligos. Medikamentinis ligos gydymas yra neefektyvus, o didelės vaistų dozės dažnai net ir pablogina ligos išeitį. Vieninteliai šiai dienai efektyvūs gydymo metodai, lengvinantys simptomus ir prailginantys išgyvenamumą, yra endoskopinė retrogradinė cholangiopankreatografija, pneumodilatacijos ir kepenų transplantacija. Pastarasis gydymo būdas yra vienintelis efektyvus gydymo būdas pacientams, turintiems retą portinės hipertenzijos

komplikaciją – hepatopulmoninį sindromą. Siekiant pagerinti pacientų išgyvenamumą ir jų gyvenimo kokybę, bandoma sukurti optimaliausią gydymo strategiją, kuri stabdytų ligos progresavimą, sumažintų komplikacijų riziką ir padėtų išvengti kepenų transplantacijos.

Pasiūlymai: Praktiniame gastroenterologo darbe, susidūrus su pirminiu sklerozuojančiu cholangitu, svarbu prisiminti, kad tai yra daugelio mechanizmų nulemtas procesas ir pacientų išgyvenamumas netaikant kepenų transplantacijos siekia tik 15 – 20 metų. Taip pat šie pacientai turi padidintą hepatobiliarinių navikų išsivystymo riziką, todėl yra svarbus periodinis jų ištyrimas.

LITERATŪRA

1. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *The Lancet*. 2018 birželio;391(10139):2547–59.
2. Yimam KK, Bowlus CL. Diagnosis and classification of primary sclerosing cholangitis. *Autoimmun Rev*. 2014 Apr 1;13(4):445–50.
3. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis – a comprehensive review. *J Hepatol*. 2017 Dec 1;67(6):1298–323.
4. Disorders of the Gallbladder and Biliary Tract - Cecil Essentials of Medicine - ClinicalKey Student [Internet]. [cited 2022 Feb 13]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9780323722711000458#hl0000313>
5. Primary sclerosing cholangitis: Epidemiology and pathogenesis - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Feb 14]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/primary-sclerosing-cholangitis-epidemiology-and-pathogenesis?csi=bea7e0d5-82f9-4ba0-b946-5beb914ebb6b&source=contentShare>
6. The liver - Crash Course Gastrointestinal System Updated - ClinicalKey Student [Internet]. [cited 2022 Feb 13]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9780723438588000062#hl0001377>

7. Primary sclerosing cholangitis: Inflammatory bowel disease and colorectal cancer - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Feb 14]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/primary-sclerosing-cholangitis-inflammatory-bowel-disease-and-colorectal-cancer?csi=2c56887b-bc3b-4560-bb25-fed5d1b44676&source=contentShare>
8. Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, Webster GGJ, Rushbrook SM, Alexander G, et al. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2019 Aug 1;68(8):1356–78.
9. Primary Sclerosing Cholangitis: Background, Etiopathophysiology, Epidemiology. 2021 Nov 1 [cited 2022 Mar 16]; Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/187724-overview#a5>
10. Primary Sclerosing Cholangitis - Ferri's Clinical Advisor 2022 - ClinicalKey Student [Internet]. [cited 2022 Feb 13]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9780323755702007542#hl0000258>
11. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison EM. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2015 May;110(5):646–59.
12. Primary sclerosing cholangitis in adults: Clinical manifestations and diagnosis - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Feb 14]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/primary-sclerosing-cholangitis-in-adults-clinical-manifestations-and-diagnosis?csi=495bc985-741d-4a15-b24b-9491a5344877&source=contentShare>
13. Primary sclerosing cholangitis in adults: Management - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Feb 14]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/primary-sclerosing-cholangitis-in-adults-management?csi=ff0ecf51-acba-4950-a775-ab20192ab7be&source=contentShare>
14. Isayama H, Tazuma S, Kokudo N, Tanaka A, Tsuyuguchi T, Nakazawa T, et al. Clinical guidelines for primary sclerosing cholangitis 2017. *J Gastroenterol*. 2018 Sep 1;53(9):1006–34.

15. Little R, Wine E, Kamath BM, Griffiths AM, Ricciuto A. Gut microbiome in primary sclerosing cholangitis: A review. *World J Gastroenterol*. 2020 Jun 7;26(21):2768–80.
16. Aabakken L, Karlsen T, Albert J, Arvanitakis M, Chazouilleres O, Dumonceau JM, 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. *Endoscopy*. 2017 Jun;49(06):588–608.
17. Ponsioen CY, Assis DN, Boberg KM, Bowlus CL, Deneau M, Thorburn D, et al. Defining Primary Sclerosing Cholangitis: Results From an International Primary Sclerosing Cholangitis Study Group Consensus Process. *Gastroenterology*. 2021 grudžio;161(6):1764-1775.e5.
18. Hepatopulmonary syndrome - ClinicalKey [Internet]. [cited 2022 Mar 24]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/journal/1-s2.0-S0168827818300072>
19. Hepatopulmonary syndrome in adults: Prevalence, causes, clinical manifestations, and diagnosis - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Mar 10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/hepatopulmonary-syndrome-in-adults-prevalence-causes-clinical-manifestations-and-diagnosis?csi=48fe70ca-5d47-4617-ac7a-2f17902a78e5&source=contentShare>
20. Hepatic Encephalopathy, Hepatorenal Syndrome, Hepatopulmonary Syndrome, and Other Systemic Complications of Liver Disease - ClinicalKey [Internet]. [cited 2022 Mar 24]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323609623000941?scrollTo=%23hl0000934>
21. Hepatopulmonary Syndrome - ClinicalKey [Internet]. [cited 2022 Mar 24]. Available from: https://www.clinicalkey.com/#!/content/derived_clinical_overview/76-s2.0-B9780323755702004318
22. Pulmonary Complications of Abdominal Diseases - ClinicalKey [Internet]. [cited 2022 Mar 24]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323655873001264?scrollTo=%23hl0000659>

23. Hepatopulmonary syndrome in adults: Natural history, treatment, and outcomes - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Mar 10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/hepatopulmonary-syndrome-in-adults-natural-history-treatment-and-outcomes?csi=14b3002c-e2f0-4baf-84df-7a0a1156107f&source=contentShare>
24. Abbas N, Quraishi MN, Trivedi P. Emerging drugs for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Curr Opin Pharmacol*. 2022 *vasario*;62:23–35.
25. Primary Sclerosing Cholangitis Treatment & Management: Approach Considerations, Liver Transplantation, Diet and Activity. 2021 Nov 1 [cited 2022 Apr 16]; Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/187724-treatment>
26. Vesterhus M, Karlsen TH. Emerging therapies in primary sclerosing cholangitis: pathophysiological basis and clinical opportunities. *J Gastroenterol*. 2020 Jun;55(6):588–614.
27. Model for End-stage Liver Disease (MELD) - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Feb 14]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/model-for-end-stage-liver-disease-meld?csi=6e06a373-be56-4caa-a198-0854c4964374&source=contentShare>