



Primary sclerosing cholangitis: literature review

Aleksandr Marchockij¹, Dominyka Stragytė¹, Vitalija Petrenkienė²

¹Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine

²Lithuanian University of Health Sciences, rare digestive system and liver disease center

ABSTRACT

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a rare progressive liver disease, which ultimately leads to cirrhosis and liver failure. Patients are often asymptomatic and the disease is diagnosed accidentally after investigating the cause of elevated liver enzymes. The prevalence of PSC is approximately 1-10/100,000. A peak incidence of the diagnosis is around 40 years, while male preponderance is around two times higher than female. PSC is closely related to inflammatory bowel disease (IBD), especially ulcerative colitis (UC). The most important diagnostic method is magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP). The typical cholangiographic findings include focal stricturing and saccular dilatation of the bile ducts, which may lead to a "beaded" appearance. At this time, there is no established medical treatment, which could slow the progression of PSC. However, in those with advanced disease liver transplantation results in good long-term outcomes.

Keywords: Primary sclerosing cholangitis, Magnetic Resonance Cholangiopancreatography (MRCP), ulcerative colitis, ursodeoxycholic acid.

Pirminis sklerozuojantis cholangitas: literatūros apžvalga

Aleksandr Marchockij¹, Dominyka Stragytė¹, Vitalija Petrenkienė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos fakultetas

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetinė ligoninė, retų virškinimo sistemos ir kepenų ligų centras

Santrauka

Pirminis sklerozuojantis cholangitas (PSC) yra reta progresuojanti kepenų liga, dėl kurios ilgainiui vystosi kepenų cirozė ir funkcijos nepakankamumas. Gana dažnai pacientai nejaučia jokių simptomų, o liga diagnozuojama atsitiktinai, tiriant dėl besimptomio kepenų fermentų padidėjimo. PSC paplitimas pasaulyje yra apie 1-10/100,000 gyventojų. Liga dažniausiai diagnozuojama apie 40 gyvenimo metus, o vyrai serga apie du kartus dažniau nei moterys. PSC yra glaudžiai susijusi su uždegiminėmis žarnų ligomis (UŽL), ypač opiniu kolitu (OK). Svarbiausias diagnostikos metodas - magnetinio rezonanso cholangiopankreatografija (MRCP). Cholangiogramose įprastai nustatomos daugiažidininės tulžies latakų striktūros bei maišiniai išsiplėtimai, kurie gali suformuoti ligai būdingą „karolių“ vaizdą. Gydymo, kuris sustabdytų ligos progresavimą, šiuo metu nėra, tačiau pažengusios ligos atveju, atlikus kepenų transplantaciją, pasiekiami ilgalaikių gerų rezultatų.

Raktiniai žodžiai: pirminis sklerozuojantis cholangitas (PSC), magnetinio rezonanso cholangiopankreatografija (MRCP), opinis kolitas, ursodeoksicholio rūgštis (UDCA)

Ivadas

Pirminis sklerozuojantis cholangitas (PSC) yra reta lėtinė progresuojanti nežinomos etiologijos kepenų liga, pasireiškianti intrahepatinių ir/ar ekstrahepatinių tulžies latakų uždegimu, fibroze bei spindžio susiaurėjimu, sukeliančiu cholestazę [1,2]. Progresuojant koncentrinei obliteruojančiai fibrozei, susidaro latakų striktūros, mažėja funkcionuojančių tulžies latakų, t.y. vystosi duktopenija [2]. Ligos pradžioje dauguma pacientų simptomų nejaučia arba

juos vargina netipiniai simptomai, tokie kaip nuovargis, pilvo diskomfortas bei niežulys.

Vėlyvose stadijose gali atsirasti splenomegalija bei gelta, vystosi portinė hipertenzija, o daugeliu atvejų liga progresuoja iki cirozės ir kepenų funkcijos nepakankamumo. Cholangiokarcinoma išsivysto 8-30proc. pacientų [5]. PSC diagnozė patvirtinama, esant būdingai klinikai, nustačius cholestazei būdingus laboratorinius pokyčius, nustačius pakitimus radiologiniais tyrimais bei atmetus antrinį

sklerozuojantį cholangitą galinčias sukelti priežastis. Pirmo pasirinkimo radiologinis tyrimas - magnetinio rezonanso cholangiopankreatografija (MRCP) [3]. PSC būdingos židininės tulžies latakėlių striktūros, tarp kurių stebimi maišiniai išsiplėtimai, kurie suformuoja būdingą ligai „karolių“ vaizdą, stebimą cholangiogramose [4,6]. Glaudus ryšys su uždegiminėmis žarnų ligomis (UŽL) yra būdingas PSC bruožas, kadangi apie dviem trečdaliams sergančiųjų PSC diagnozuojama UŽL, dažniausiai opinis kolitas (OK) [3]. Būdo išgydyti PSC šiuo metu nėra. Daugelio klinikinių tyrimų rezultatai rodo, jog gydymui naudojant ursodeoksicholio rūgštį (UDCR), buvo stebima teigiama pacientų biocheminių kraujo rodiklių bei klinikinės būklės dinamika, tačiau gydymui rekomenduojama skirti ne didesnę kaip 28mg/kg per dieną vaisto dozę [6]. Kepenų transplantacija yra vienintelis gydymo metodas, pagerinantis išgyvenamumą. Po transplantacijos liga atsinaujina 14-20 proc. pacientų [7].

Epidemiologija

PSC yra reta liga. Epidemiologinių studijų duomenimis, PSC paplitimas Šiaurės Europos šalyse ir Jungtinėse Amerikos Valstijose yra maždaug 1/10,000 gyventojų, o naujų atvejų kasmet nustatoma 0,4-2/100,000 gyventojų [3]. Tuo tarpu Japonijoje PSC paplitimas yra apie 10 kartų mažesnis - 0,95/100,000 gyventojų [11]. Neseniai Jungtinėje Karalystėje atliktas kohortinis tyrimas parodė, jog šalyje naujų atvejų 1998-2014 metų laikotarpiu nustatyta 0,68/100,000 gyventojų per metus, o ligos paplitimas tuo pačiu periodu buvo 5,58/100,000 gyventojų per metus [10]. Daugelio studijų autoriai nurodo, jog naujų atvejų skaičiaus kasmet auga [3,8,10,11]. Liga diagnozuojama apie 40 gyvenimo metus, apie 70 proc. sergančiųjų yra vyrai. PSC yra glaudžiai susijusi su uždegiminėmis žarnų ligomis:

UŽL nustatoma iki 90 proc. sergančiųjų PSC - apie 80 proc. OK, po 10 proc. atvejų - Krono liga (KL) bei nedeterminuotas kolitas. Tačiau mažiau nei 10 proc. sergančių OK išsivysto PSC. Manoma, jog rutiniškai atliekant riestinės ar tiesios žarnos biopsijas, OK paplitimas sergančiųjų PSC tarpe būtų apie 90 proc.[13,14].

Etiologija ir patogenezė

PSC sukelianti priežastis nėra aiški, tačiau manoma, jog yra keletas mechanizmų, atliekančių svarbų vaidmenį ligos etiopatogenezėje. Yra pasiūlyti šie PSC etiologijos variantai:

- Stiprus PSC ryšys su OK (OK - autoimuninė liga) rodo, jog PSC gali būti autoimuninės kilmės susirgimas. Kita vertus, tikėtina, kad svarbūs ir kiti mechanizmai, kadangi tik maža dalis pacientų su OK serga PSC.
- Uždegiminę kepenų ir tulžies latakų reakciją gali sukelti lėtinis ar pasikartojantis žarnyno bakterijų patekimas į vartų venos (portinę) cirkuliaciją. Kepenų pažeidimas taip pat gali būti toksinių tulžies rūgščių kaupimosi rezultatas, sukeltas lėtinės virusinės infekcijos ar žarnyno bakterijų sukeltos patologinės tulžies rūgščių produkcijos.
- Išemijos sukelta tulžies latakų pažeidimas sukelia panašius į PSC klininius, biocheminius bei radiologinius pokyčius, stebimus cholangiogramose, todėl manoma, jog peribiliarinių arteriolių bei kapiliarų išeminis pažeidimas gali

turėti įtakos PSC patogenezėje. Vis tik patikimų duomenų, grindžiančių šią hipotezę, nėra.

Tikėtina, jog imuninės kilmės tulžies latakų pažaidimas yra pagrindinis mechanizmas, sukelliantis PSC. Kita vertus, galimas antigenas, kuris sukellia klaidingą imuninį atsaką, bei mechanizmas, dėl kurio autoantikūnai ar klaidingai aktyvuotos T ląstelės sukellia ligos pasireiškimą, yra nežinomi, todėl labiausiai tikėtini paaiškinimai yra šie: PSC yra daugiafaktorinis susirgimas, besivystantis genetinį polinkį turintiems asmenims, paveikus atitinkamam aplinkos dirgikliui, arba, jog PSC atspindi kelias ligas su panašia klinike išraiška [13].

Nustatyta, jog pacientų, sergančių PSC ir UŽL, broliai ir seserys turi didesnę riziką išsivystyti PSC (atitinkamai 11 ir 8 kartus), kas įrodo genetinio polinkio reikšmę [3]. Šio polinkio pagrindas nėra aiškus, tačiau yra nustatytas ryšys su HLA-B8, DR3, DRw52a, DR2, DR4 antigenais [4,13].

Sergantiems PSC būdingi sutrikusios imunoreguliacijos požymiai: limfocitų sukelta tulžies latakų infiltracija bei destrukcija, hipergamaglobulinemija su neproporcingu IgM padidėjimu serume, perinukleariniai antineutrofiliniai citoplazmos antikūnai (p-ANCA) ir kt.[4].

Ląstelinio imuniteto sutrikimas pasireiškia cirkuliuojančių CD4-teigiamųjų T limfocitų portiniuose traktuose padidėjimu. Šių ląstelių taikiniu tampa tulžies latakėlių epitelio ląstelės [4, 15].

Ligos pradžioje uždegiminis atsakas kliniškai nepasireiškia, uždegimas vyrauja tik latakėliuose, kurie pamažu fibrozuojasi, atsiranda segmentiniai susiaurėjimai, besikaitaliojantys su išsiplėtimais. Sutrinka tulžies nutekėjimas, prasideda cholestazė. Kepenų audinyje progresuoja

uždegiminiai pokyčiai, atsiranda jo fibrozė, o galutinėmis stadijomis - cirozė ir vartų venos hipertenzija [15].

Klinikinis pasireiškimas ir diagnostika

Išskiriamos trys PSC formos: pirmoji - klasikinė, kai pažeidžiami stambesni intrahepatiniai ir ekstrahepatiniai tulžies latakai. Antroji - smulkiųjų latakų PSC (anksčiau vadinta pericholangitu), kai pažeidžiami artimiausi maži tulžies latakai. Trečioji - mišri forma, kai iš pradžių pažeidžiami smulkieji latakai, o vėliau - stambieji [2,15]. Ištyrus daugiau nei 100 PSC sergančių pacientų, nustatyta, jog dažniausiai (87 proc.) pasireiškę klasikinė PSC forma. Tik intrahepatinių latakų striktūros nustatytos 11 proc. atvejų, o tik ekstrahepatinių – 2 proc. atvejų. Pokyčiai tulžies pūslėje ir *ductus cysticus* nustatyti apie 15 proc. atvejų [4].

Simptomai

Apie pusę sergančiųjų PSC iki ligos diagnozavimo jokių simptomų nejaučia, nepaisant to, jog kai kuriems iš jų liga jau būna pažengusi [1]. Liga gana dažnai nustatoma netikėtai, kai ligonis tiriamas dėl besimptomio kepenų fermentų padidėjimo [15]. Atsiradus simptomams, dažniausiai pasireiškia nuovargis ir niežulys [1,6]. Nesuvaldomas niežulys yra viena iš indikacijų kepenų transplantacijai, net ir esant mažam MELD (angl. *Model for End-stage liver Disease* - kepenų ligos galutinės stadijos įvertinimo skaičiuoklė, kuria remiantis pacientas įtraukiamas į laukiančiųjų kepenų transplantacijos sąrašą) balų skaičiui [7]. Progresuojant ligai, dėl latakų striktūrų bei cholestazės gali atsirasti gelta, pilvo skausmas ar diskomfortas, vitaminų A, D, E, K stokos simptomai [15]. Vėlyvose ligos stadijose vystosi kepenų cirozė, portinė hipertenzija, dėl kurios gali kauptis ascitas,

pasireikšti hepatosplenomegalija, atsirasti varikozinės stemplės venos ir kraujavimas iš jų [1,3,15]. Esant kepenų funkcijos nepakankamumui, atsiranda koaguliopatijos požymiai (poodinės kraujosruvos, kraujavimas iš nosies, dantenu), hipoproteineminės edemos, gali vystytis encefalopatija [15].

Laboratoriniai tyrimai

Stebimi cholestazei būdingi kepenų fermentų pokyčiai - nustatomos padidėjusios šarminė fosfatazė (ŠF) ir gamagliutamiltanspeptidazė (GGT). Aminotransferazių kiekiai dažniausiai padidėja nežymiai [6]. Bilirubino koncentracijos padidėjimas būdingas jau susidarius striktūrai arba esant cholangitui [15]. Serumo ŠF ir bilirubino koncentracija gali svyruoti - laikini koncentracijų padidėjimai leidžia įtarti praeinančią tulžies latakėlių obstrukciją [1].

Imunologiniai tyrimai

Yra aprašyta nemažai humoralinio imuniteto sutrikimų sergančiųjų PSC tarpe:

1. Iki 50 proc. atvejų randamas padidėjęs IgM kiekis [1];
2. Pastaraisiais metais apie 10 proc. sergančiųjų PSC nustatoma padidėjusi IgG4 koncentracija. Tokiu atveju diagnozuojama su IgG4 padidėjimu susijusi sklerozuojančio cholangito forma. Negydant, tokiems pacientams būdingas greitesnis ligos progresavimas, tačiau, skirtingai nei tipiniais PSC atvejais, stebimas teigiamas atsakas į gydymą kortikosteroidais [6];
3. PSC atveju dažnai nustatomi autoantikūnai: 75 proc. pacientų nustatomi antinukleariniai antikūnai (ANA) bei antikūnai prieš lygiuosius raumenis (ASMA) [1]. Perinukleariniai antineutrofiliniai citoplazmos antikūnai (p-ANCA) nustatomi

iki 80 proc. atvejų [13,15]. Studijoje, kurioje buvo tirti 73 PSC sergantys asmenys, aprašoma, jog 71 pacientui (97 proc.) buvo nustatytas bent vienas autoantikūnas. Tuo tarpu 81 proc. tiriamųjų nustatyti daugiau nei trys autoantikūnai [16];

Instrumentiniai/radiologiniai tyrimai

Geriausias PSC diagnostikos metodas yra cholangiografija. Jos metu nustatomi klasikiniai PSC būdingi požymiai: židiniai intrahepatinių ir/ar ekstrahepatinių latakų susiaurėjimai, besikaitaliojantys su normaliais ar kiek prasiplėtusiais segmentais („karolių“ vaizdas). Šis procesas dažniausiai būna difuzinis [12]. Pirmo pasirinkimo radiologinis tyrimas - magnetinio rezonanso cholangiopankreatografija (MRCP) [3, 12].

JAV atliktos meta-analizės duomenimis (2010 metais), MRCP pasižymi aukštu (86 proc.) jautrumu bei labai aukštu (94 proc.) specifiskumu, diagnozuojant PSC. Daugeliu įtariamo PSC atvejų MRCP tyrimo pakako diagnozei nustatyti, taip išvengiant rizikos, susijusios su ERCP procedūra. Autoriai teigia, jog pirmo pasirinkimo tyrimas, įtariant PSC, turėtų būti MRCP, kadangi šis tyrimas yra pigesnis, jo metu yra gaunami tikslūs cholangiografiniai vaizdai, nenaudojama jonizuojanti spinduliuotė bei įvyksta mažiau komplikacijų. Diagnozę patvirtinanti ERCP turėtų būti atlikta tais atvejais, kada duomenų PSC diagnozei nepakanka: esant kepenų cirozei (dėl galimos klaidingai teigiamos diagnozės MRCP tyrimo atveju); atvejais, kada yra gana didelis klinikinis ligos įtarimas (>50 proc., remiantis prieš tai atliktais tyrimais); atvejais, kada gaunami neigiami MRCP rezultatai, ir/ar atvejais, kada nėra galimybės atlikti ar tinkamai įvertinti MRCP [17].

Kompiuterinės tomografijos (KT)

ir echoskopijos (UG) vaizduose gerai matomi latakų išsiplėtimai, sienų sustorėjimai, bet šių radinių nepakanka PSC diagnozei pagrįsti. Tačiau dėl pigumo ir didelio prieinamumo UG atliekama rutiniškai ekskliuduojant kitas priežastis, sukeliančias obstrukciją (akmenis, piktybinius auglius) bei atrenkant ligonius kitiems tyrimams arba intervencinėms procedūroms [2].

Kepenų biopsija

Paprastai kepenų biopsija nėra reikalinga diagnozuoti PSC, nebent cholangiografija yra neinformatyvi ar įtariama smulkiųjų latakų PSC arba kartu esantis autoimuninis hepatitas [12]. Specifiškiausias PSC histologinis požymis yra smulkiųjų latakų obliteracinė fibrozė, aplink kurią koncentriškai išsidėsto jungiamojo audinio sluoksniai, taip suformuodami vadinamą „svogūno lukšto“ vaizdą. Tačiau šie radiniai nustatomi mažiau nei 25 proc. atvejų.

Anksčiausiai pokyčiai randami portinėse triadose, tačiau progresuojant ligai, plinta į kepenų parenchimą, todėl kepenų biopsija yra geras metodas ligos stadijai nustatyti [1]. Plačiausiai vartojama klasifikacija pagal Ludwigą [15]:

- I stadija (portinė): portinių traktų edema ir uždegiminė infiltracija, tarpuskiltelių tulžies latakėlių uždegimas.
- II stadija (periportinė): periportinė uždegiminė infiltracija ir fibrozė, laiptinė nekrozė ir fibrozė, smulkių latakėlių proliferacija, fibrozinis cholangitas, vartų venos laukų padidėjimas.
- III stadija (septalinė): septalinė fibrozė, tiltinė nekrozė, tarpuskiltelių latakėlių nykimas, jų vietas užpildo jungiamasis audinys.

- IV stadija (cirozė): regeneraciniai mazgai, pertvarėlės, išnykę tulžies latakėliai.

Kepenų fibrozės aktyvumui bei laipsniui nustatyti klinikinėje praktikoje naudojama METAVIR klasifikacija [24]:

- Aktyvumo balai skirstomi atsižvelgiant į nekrozinio bei uždegiminio proceso intensyvumą (A0 = aktyvumo nėra, A1 = lengvas aktyvumas, A2 = vidutinis aktyvumas, A3 = sunkus aktyvumas).
- Fibrozės laipsnis nustatomas naudojant penkių balų skalę (F0 = fibrozės nėra, F1 = portinė fibrozė be pertvarėlių, F2 = nedaug pertvarėlių, F3 = gausu pertvarėlių, cirozės nėra, F4 = cirozė).

Elastografija

Elastografijos (Fibroscan) tyrimo metu galima neinvaziniu būdu įvertinti kepenų fibrozę pacientams, sergantiems cholestazinėmis kepenų ligomis, įskaitant ir PSC [1].

PSC diagnozuojama, esant cholestazei būdingiems pokyčiams biocheminiuose tyrimuose, cholangiogramose nustačius būdingus tulžies latakų pakitimus bei atmetus antrinį sklerozuojantį cholangitą galinčias sukelti priežastis. Esant būdingai klinikai, biocheminiams bei histologiniams pokyčiams, tačiau nenustačius pokyčių cholangiogramose, diagnozuojamas smulkiųjų latakų PSC [18].

Diferencinė diagnostika Pirminis sklerozuojantis cholangitas turi būti diferencijuojamas su antrinėmis priežastimis, galinčiomis sukelti sklerozuojantį cholangitą, bei su IgG4 asocijuotu cholangitu/pankreatitu. Taip pat reikėtų įvertinti, ar nėra PSC/autoimuninio hepatito persidengimo

sindromo. Antrinės sklerozuojančio cholangito priežastys: lėtinis bakterinis cholangitas, infekcinė ar išeminė cholangiopatija, cholangiokarcinoma, tulžies latakų akmenligė, difuzinės intrahepatinių latakų metastazės, eozinofilinis cholangitas, intraarterinė chemoterapija, putliųjų ląstelių cholangiopatija, portinės hipertenzijos sukelta biliopatija, pasikartojantis pankreatitas, pasikartojantis pūlingas cholangitas, traumai/jatrogeniniai latakų pažeidimai [1].

Gydymas

Išskiriami du pagrindiniai PSC gydymo tikslai - ligos progresavimo sustabdymas arba lėtinimas bei įsisenėjusios ligos simptomų ir komplikacijų gydymas [15]. Taikomi medikamentinio, endoskopinio bei chirurginio gydymo metodai. Gydymo, kuris sustabdytų ligos progresavimą, kol kas nėra. Tačiau pažengusios ligos atveju puikių rezultatų pasiekama kepenų transplantacijos pagalba.

Medikamentinis gydymas

Atlikta daugybė studijų su įvairiais medikamentais, gydant PSC (gliukokortikoidai, ciklosporinas, metotreksatas, vankomicinas, azatioprinas bei 6-merkaptopurinas, takrolimusas, D-penicilaminas, etanerceptas), deja, nei vieno iš vaistų ar jų derinių veiksmingumas nebuvo įrodytas [7].

UDCR yra labiausiai ištirtas medikamentas, naudojamas gydant PSC. Išnagrinėjus tris meta-analizes nustatyta, jog UDCR reikšmingai pagerina biocheminių rodiklių reikšmes, tačiau nesumažina mirties rizikos ar kepenų transplantacijos poreikio [18-20]. Vienoje iš studijų stebima teigiama dinamika histologiniuose vaizduose bei cholangiogramose [18], tačiau kitose dvejose - teigiamų histologinių pokyčių

nestebima [19,20]. Taip pat nepastebėta teigiamo poveikio į klinikinius simptomus (niežulys, nuovargis) bei cholangiokarcinomos vystymuisi [20]. Yra duomenų, jog UDCR nutraukimas sukelia biocheminių rodiklių bei niežulio blogėjimą. Remiantis atliktų pilotinių tyrimų, naudojant dideles (28-30mg/kg/d) UDCR dozes, duomenimis, manyta, jog tokios terapinės dozės gali būti efektyvesnės, gydant PSC [7]. Vis tik, atlikus placebo kontroliuojamą tyrimą, kuriame dalyvavo 150 pacientų, jis buvo nutrauktas, kadangi pacientams, gydytiems UDCR, nustatyta žymiai didesnė rizika išsivystyti sunkiems nepageidaujamiems reiškiniams (mirtis, kepenų transplantacija, varikozinių venų formavimasis) [21]. Įdomu tai, jog 2010 metų Amerikos kepenų ligų tyrimų asociacijos (angl. *American Association for the Study of Liver Diseases*) suformuotos gairės PSC gydymui naudoti UDCR nerekomenduoja, tačiau 2015 metų Amerikos Gastroenterologų kolegijos (angl. *American College of Gastroenterology*) gairės tokių rekomendacijų nenurodo, tačiau pastebi, jog UDCR dozė neturėtų viršyti 28mg/kg/d [7].

Vieningos nuomonės dėl PSC gydymo UDCR nėra. Remiantis Uptodate publikuotu staipsniu apie PSC gydymą, autoriai rekomenduoja pacientų, sergančių PSC, nepradėti gydyti UDCR. Jau vartojantiems UDCR rekomenduojama preparatą nutraukti ir pratęsti vartojimą (13-15mg/kg/d) tik tais atvejais, jei:

- Didėja bilirubino ar ŠF reikšmės.
- Stiprėja niežulys.
- Pacientas susirūpinęs dėl kepenų rodiklių blogėjimo ir pageidauja tęsti vaisto vartojimą.

Atsižvelgiant į tai, jog preparato nauda nėra iki galo aiški, alternatyva yra pradėti/tęsti vaisto vartojimą

pacientams, kurie to nori, nepaisant neaiškaus efekto. Jei po šešių mėnesių nustatoma normali ar sumažėjusi bent 40 proc. ŠF reikšmė, vaistas gali būti tęsiamas. Kitu atveju vartojimą rekomenduojama nutraukti [7].

Anksčiau manyta, jog pacientams, sergantiems PSC bei UŽL, UDCR gali turėti chemoprotekcinį poveikį kolorektalinio vėžio vystymuisi, tačiau nei vieno klinikinio tyrimo rezultatai mažesnės rizikos nenustatė, todėl PSC sergantiems pacientams UDCR kolorektalinio vėžio chemoprevencijai nerekomenduojama [14].

Endoskopinis gydymas

Latakų obstrukcija gali išsivystyti bet kurioje biliarinio medžio dalyje, tačiau ERCP atliekama esant kliniškai reikšmingoms (dominuojančioms) striktūroms ekstrahepatiniuose ar stambiuose intrahepatiniuose latakuose. Dominuojanti striktūra apibūdinama kaip siauresnė nei 1,5 mm bendrajame tulžies latakė (BTL) arba siauresnė nei 1,0 mm hepatiniuose latakė. Jei pacientą vargina niežulys ir/ar cholangitas, ERCP metu atliekama dominuojančios striktūros balioninė dilatacija ir/ar stentavimas, taip pat būtina pagalvoti apie cholangiokarcinomos galimybę, todėl ERCP metu rekomenduojama paimti medžiagos citologiniam bei histologiniam ištyrimui. Sergantiems PSC yra didesnė cholangito išsivystymo rizika po ERCP, todėl rekomenduojama prieš procedūrą ir 3-5 dienas po jos taikyti antibiotikoterapiją chinolonų ar cefalosporinų grupės antibiotikais [6].

Chirurginis gydymas

Aprašomos įvairios tulžies latakų rekonstrukcinės operacijos, tačiau teigiama, jog PSC atveju operacijų, neskaitant kepenų transplantacijos, reikėtų vengti. Vienintelė išimtis - histologiškai pavirtintos ankstyvos stadijos izoliuotos ekstrahepatinių latakų

striktūros [7].

Kepenų transplantacija yra pirmo pasirinkimo gydymas pacientams, esant vėlyvai kepenų pažaidos dėl PSC stadijai. Į laukiančiųjų kepenų transplantacijos sąrašą tokie pacientai turėtų būti įtraukti, esant ≥ 15 balų pagal MELD. Galimos išimties yra šios:

- Pasikartojantis cholangitas (>2 bakteriemijos ar >1 sepsio epizodas).
- <3 cm diametro cholangiokarcinoma be metastazių.
- Sunkiai suvaldomas niežulys.

Vidutinė trukmė nuo ligos pradžios iki mirties ar kepenų transplantacijos yra 10-12 metų [6]. Kepenų transplantacijų dėl PSC rezultatai yra geriausi, lyginant su kepenų transplantacijomis dėl kitų indikacijų - penkių metų išgyvenamumas siekia 85 proc [7]. 2015 metais publikuoto tyrimo, kuriame ištirti 565 pacientai, kuriems dėl PSC buvo atlikta sėkminga kepenų transplantacija, rezultatai parodė, jog PSC atsinaujino 14 proc. pacientų po vidutiniškai devynių metų stebėjimo [22]. Kitoje studijoje, kurioje dalyvavo 130 pacientų, vertintas ligos atsinaujinimo dažnis po 1,5 bei 10 metų. Nustatyta, jog liga atsinaujino atitinkamai 2, 12 bei 20 proc. atvejų [23].

Literatūros šaltiniai

1. Kowdley KV. Primary sclerosing cholangitis in adults: Clinical manifestations and diagnosis. 2018. [cited 2019 Feb 12] Available from: URL; www.uptodate.com/contents/primary-sclerosing-cholangitis-in-adults-clinical-manifestations-and-diagnosis
2. Katkienė DT, Petronytė J. Ligonių, sergančių pirminiu sklerozuojančiu cholangitu, ištyrimo ypatumai Vilniaus universiteto Santariškių klinikose. Žurnalas „Medicinos teorija ir praktika“ 2007.
3. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive

- review. *Journal of Hepatology* 2017;67:1298-1323. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.022>.
4. Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1995; 332:924-933. DOI: 10.1056/NEJM199504063321406.
5. Worthington J, Chapman R. Primary sclerosing cholangitis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2006; 1:1-41. DOI: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-41>.
6. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME. Primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:646-659; DOI: 10.1038/ajg.2015.112
7. Kowdley KV. Primary sclerosing cholangitis in adults: Management. 2018. [cited 2019 Feb 14] Available from: URL; www.uptodate-com/contents/primary-sclerosing-cholangitis-in-adults-management.
8. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 2016 Sep 22; 375(12); 1161-1170. DOI: 10.1056/NEJMra1506330.
9. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: A systematic review. *Journal of Hepatology* 2012; 56:1181-1188. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.10.025>.
10. Liang H, Manne S, Shick J, Lissos T, Dolin P. Incidence, prevalence, and natural history of primary sclerosing cholangitis in the United Kingdom. *Medicine (Baltimore)* 2017 Jun; 96(24): e7116. DOI: 10.1097/MD.00000000000007116
11. Tanaka A, Takikawa H. Geoepidemiology of primary sclerosing cholangitis: A critical review. *Journal of Autoimmunity* 2013 Oct; 46:35-40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.07.005>
12. Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Pathogenesis of Primary Sclerosing Cholangitis and Advances in Diagnosis and Management. *Am J Gastroenterol* 2013; 145: 521-536. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.06.052>
13. Kowdley KV. Primary sclerosing cholangitis: Epidemiology and pathogenesis. 2017. [cited 2019 Feb 14] Available from: URL; www.uptodate-com/contents/primary-sclerosing-cholangitis-epidemiology-and-pathogenesis.
14. Kowdley KV. Primary sclerosing cholangitis: Inflammatory bowel disease and colorectal cancer. 2018. [cited 2019 Feb 15] Available from: URL; www.uptodate-com/contents/primary-sclerosing-cholangitis-inflammatory-bowel-disease-and-colorectal-cancer.
15. Kupčinskis L, Kiudelis G, Jonaitis L, Adamonis K., Kondrackienė J., Šumskienė J ir kt. Klinikinė hepatologija: vadovėlis. Kaunas: LSMU leidybos namai, 2014, 210-217p.
16. Angulo P, Peter JB, Gershwin ME, DeSotel CK, Shoenfield Y, Ahmed AE, Lindor KD. Serum autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2000 Feb; 32(2):182-7.
17. Maneesh D, Elmunzer BJ, Dwamena BA, Higgins PDR. Primary Sclerosing Cholangitis: Meta-Analysis of Diagnostic Performance of MR Cholangiopancreatography. *Radiology* 2010 Aug;256. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.10091953>
18. Shi J, Li Z, Zeng X, et al. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatol Res* 2009; 39:865.
19. Poropat G, Giljaca V, Stimac D, Gluud C. Bile acids for primary sclerosing cholangitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD003626.
20. Triantos CK, Koukias NM, Nikolopoulou VN, Burroughs AK. Meta-analysis: ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:901.
21. Cullen SN, Rust C, Fleming K, et al. High dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis is safe and effective. *J Hepatol* 2008; 48:792.
22. Ravikumar R, Tsochatzis E, Jose S, Allison M, Anuja A, Creamer F et al. Risk factors for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *J Hepatol* 2015; 63:1139.
23. Campsen J, Zimmerman MA, Trotter JF, et al. Clinically recurrent primary sclerosing cholangitis following liver transplantation: a time course. *Liver Transp* 2008; 14:181.
24. Fiel MA. Histologic scoring systems for chronic liver disease. 2017. [cited 2019 Mar 14] Available from: URL; www.uptodate-com/contents/histologic-scoring-systems-for-chronic-liver-disease.