

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com	
--	--	---

Primary sclerosing cholangitis and its relation to inflammatory bowel disease: Literature review

Dominykas Stankevičius¹, Raimundas Darafėjus¹

¹*Faculty of Medicine, Vilnius University*

Abstract

Primary sclerosing cholangitis is a chronic, unknown etiology intra- and/or extrahepatic bile ducts disease causing the inflammation and fibrosis of them. As the disease progresses, cirrhosis of the liver or cholangiocarcinoma may develop, thus more than 50% of the patients require a liver transplant within the first 10 to 15 years after the first symptoms occur. Primary sclerosing cholangitis affects men more often, and their average age at diagnosis ranges from 30 to 40 years. The exact etiology of this disease is still unknown, but a clear association with inflammatory bowel disease has been established. Up to 80% of patients with primary sclerosing cholangitis are also diagnosed with inflammatory bowel disease (ulcerative colitis or Crohn's disease). The literature presents various hypotheses that investigate the pathogenetic link between these diseases: the influence of intestinal wall permeability, microbiota, bile acids, cytokines and genes on the development of the disease is considered. Magnetic resonance cholangiopancreatography remains the most accurate diagnostic test, but endoscopic retrograde cholangiopancreatography is also often used. There is no effective medication treatment yet. Although, the positive effects of biological therapy are observed, but further studies are needed. Colectomy may be an effective surgical solution in the treatment of inflammatory bowel disease and in inhibition of primary sclerosing cholangitis course. Liver transplantation is required as the disease progresses, and cirrhosis or cholangiocarcinoma develops. However, if the course of inflammatory bowel disease is uncontrolled, the recurrence of primary sclerosing cholangitis may develop even in the transplanted liver.

Keywords: primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease.

Pirminis sklerozuojantis cholangitas ir ryšys su uždegimine žarnų liga: literatūros apžvalga

Dominykas Stankevičius¹, Raimundas Darafėjus¹

¹Vilniaus Universitetas, Medicinos Fakultetas

Santrauka

Pirminis sklerozuojantis cholangitas – tai lėtinė, nežinomos etiologijos intra- ir/ arba ekstrahepatinių tulžies lataukų liga, kurios metu vystosi šių lataukų uždegimas ir fibrozė. Ligai progresuojant išsivysto kepenų cirozė arba cholangiokarcinoma, todėl daugiau negu 50% pacientų reikia kepenų transplantacijos per pirmuosius 10–15 metų nuo pirmųjų ligos simptomų pasireiškimo. Dauguma sergančiųjų yra vyrai, kurių amžiaus vidurkis diagnozės metu svyruoja nuo 30 iki 40 metų. Šios ligos etiologija nėra tiksliai žinoma, tačiau yra nustatytas aiškus ryšys su uždegimine žarnų liga. Iki 80% pacientų, sergančių pirminiu sklerozuojančiu cholangitu, yra diagnozuojama ir uždegiminė žarnų liga (opinis kolitas arba Krono liga). Literatūroje pateikiama įvairių hipotezių, nagrinėjančių šių ligų patogenezinį ryšį: svarstoma žarnų sienelės pralaidumo pokyčių, mikrobiotos, tulžies rūgščių, citokinų bei genų įtaka ligos išsivystimui. Tiksliausias diagnostinis tyrimas išlieka magnetinio rezonanso cholangiopankreatografija, tačiau dažnai pasitelkiama ir endoskopinė retrogradinė cholangiopankreatografija. Efektyvus medikamentinio gydymo kol kas nėra. Visgi, vis dažniau pastebimas teigiamas biologinės terapijos poveikis, tačiau reikalingi tolimesni tyrimai, vertinantys šio gydymo efektyvumą. Kolonektomija gali būti efektyvus chirurginis sprendimas gydant uždegiminę žarnų ligą ir slopinant pirminio sklerozuojančio cholangito eigą. Kepenų transplantacija yra reikalinga, kai liga progresuoja ir išsivysto kepenų cirozė arba cholangiokarcinoma. Visgi, jeigu uždegiminės žarnų ligos eiga yra nekontroliuojama, pirminis sklerozuojantis cholangitas gali išsivystyti ir persodintose kepenyse.

Raktažodžiai: pirminis sklerozuojantis cholangitas, uždegiminė žarnų liga, opinis kolitas, Krono liga.

1. Įvadas

Pirminis sklerozuojantis cholangitas (PSC) – tai nežinomos etiologijos, reta ir lėtinė intra- ir/ arba ekstrahepatinių tulžies latakų liga, kurios metu vystosi šių latakų uždegimas, destrukcija bei progresuojanti kepenų fibrozė (1). Ligos pradžioje dažniausiai simptomų nejaučiama, tačiau ligai progresuojant atsiranda nuovargis, dešinėsios pašonės skausmas bei niežulys. Eigoje vystosi fibroziniai tulžies latakų pakitimai ir stenozė, kuri nulemia cholestazę ir mechaninės geltos atsiradimą (stebimi šarminės fosfatazės ir gamaglutamiltransferazės pakilimai). PSC toliau progresuojant didėja kepenų cirozės, cholangiokarcinomos ir kolorektalinio vėžio rizika (2). Efektyvaus medikamentinio gydymo, sustabdančio ligos progresavimą, kol kas nėra, o pasiekus terminalinę kepenų nepakankamumo stadiją vienintelis gydymo metodas yra kepenų transplantacija. Daugiau negu 50% pacientų reikalingas kepenų persodinimas per 10–15 metų nuo pirmųjų simptomų pasireiškimo (3–5). Pirminio sklerozuojančio cholangito etiologija iki šiol nėra tiksliai žinoma, tačiau yra nustatytas aiškus ryšys tarp PSC bei uždegiminės žarnų ligos (UŽL). PSC yra laikoma UŽL ekstraintestinine manifestacija. Šia literatūrine apžvalga siekiame išanalizuoti PSC ir UŽL patogenezinį ryšį ir paplitimą, bei apžvelgti PSC diagnostikos ir gydymo metodus.

2. Epidemiologija

PSC yra reta liga, tačiau jos paplitimas įvairiuose pasaulio regionuose varijuoja. Atliktų sisteminių analizių duomenimis, Europoje ir Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) šios ligos paplitimas auga ir siekia 1-16 atvejų 100 000 gyventojų (6–8). Visgi, Šiaurės Europos šalyse sergama dažniau. 2020 metais publikuoto tyrimo duomenimis, PSC paplitimas Suomijoje yra kur kas didesnis – net 31,7 atvejų 100 000 gyventojų (9).

PSC gali paveikti abiejų lyčių asmenis, tačiau daugiau negu 60% sergančiųjų yra vyrai, kurių amžiaus vidurkis diagnozės metu varijuoja nuo 30 iki 40 metų (1). Nors ligos etiologija iki šių dienų išlieka neaiški, yra pastebimas akivaizdus ryšys tarp PSC ir uždegiminės žarnų ligos (UŽL). Taip pat pastebima, jog šis ryšys priklauso ir nuo uždegiminės žarnų ligos tipo (opinio kolito (OK) arba Krono ligos (KL)). Didelės apimties Olandų klinikinis tyrimas parodė, jog iš 579 tirtų pacientų, sergančių pirminiu sklerozuojančiu cholangitu, 380 (66%) taip pat sirgo uždegimine žarnų liga (10). Iš šių pacientų 287 (75%) sirgo opininiu kolitu, 78 (21%) turėjo Krono ligą, o 15 pacientų (4%) tiksli gretutinė liga liko neaiški. Taip pat pastebėta, jog iš PSC-OK pacientų 83% diagnozuotas pankolitas, 13% - kairiosios pusės kolitas, o 4% - proktitas (1 Lentelė).

Pacientai, sergantys pirminiu sklerozuojančiu cholangitu ir uždegimine žarnų liga [n, (%)]	Tiksli uždegiminės žarnų ligos klinikinė išraiška [n, (%)]
Opinis kolitas, 287 (75%)	Pankolitas, 207 (83%)
	Kairiosios pusės kolitas, 32 (13%)
	Proktitas, 9 (4%)
	Neaiški lokalizacija, 39
Krono liga, 78 (21%)	Ileitas, 4 (5%)
	Kolitas, 53 (72%)
	Ileokolitas, 17 (23%)
	Neaiški lokalizacija, 4
	Pankolitas, 12 (86%)

Nediferencijuota uždegiminės žarnų ligos diagnozė, 15 (4%)	Kairiosios pusės kolitas, 2 (14%)
	Proktitas, 0 (0%)
	Neaiški lokalizacija, 1

1 Lentelė: Pacientų, sergančių pirminiu sklerozuojančiu cholangitu ir uždegimine žarnų liga, klinikinė išraiška.

Panašus retrospektyvinis tyrimas buvo atliktas Vilniaus Universiteto ligoninės Santaros Klinikose (11). Išanalizavus visų PSC sergusių ir Santaros klinikose (nuo 2000 m. iki 2007 m.) gydytų pacientų ligos istorijas, pastebėta, jog šia liga sirgo 49 pacientai. Iš jų 22 (45%) moterys ir 27 (55%) vyrai. 14-ai (29%) šių pacientų buvo anksčiau diagnozuota uždegiminė žarnų liga: 2-iems (14%) – Krono liga, 12-ai (86%) – opinis kolitas.

Šiaurės Europos regione net 60 – 80% sergančiųjų PSC yra diagnozuota gretutinė uždegiminė žarnų liga, kai tuo tarpu Pietų Europos bei Azijos regionuose skaičiai kuklesni: 30 – 50% (1). Nors ir pastebimas akivaizdus PSC-UŽL ryšys, ekstraintestininės UŽL manifestacijos tikimybė išlieka maža. Manoma, jog tikimybė išsivystyti PSC sergant OK yra 0,8 – 8%, o sergant KL 0,4 – 9% (12). Čilėje atliktame kohortiniame tyrime, kuriame dalyvavo 716 pacientų su UŽL, buvo pastebėta, jog PSC išsivystė 8-iems pacientams su OK (2%) ir tik 2-iems pacientams, kurie sirgo KL (1%) (13). Kitame 2018 metais publikuotame Danijos mokslininkų retrospektyviniame tyrime buvo užfiksuoti panašūs skaičiai (14). Tyrime dalyvavo net 8321 UŽL sergantis pacientas, iš kurių 222-iems (2,7%) buvo diagnozuota PSC. 58% iš jų buvo intra- ir ekstrahepatinių latakų pažeidimas, 40% - tik intrahepatinių latakų pažeidimas, 8% turėjo tik

smulkiųjų latakų pažeidimą ir vos 2% pacientų buvo izoliuotas ekstrahepatinių latakų pažeidimas.

Manoma, jog PSC paplitimas gali dar labiau išaugti naudojant jautresnius diagnostinių tyrimų metodus. A. K. Lunder ir kolegų atliktame tyrime padaryta išvada, jog PSC diagnozė nustatoma tris kartus dažniau naudojant magnetinio rezonanso cholangiopankreatografiją (MRCP) negu pasikliaunant vien klinikiniais simptomais ir laboratoriniais tyrimais (15). 7,5% pacientų su UŽL, PSC buvo nustatytas remiantis MRCP, kai tuo tarpu ta pati diagnozė patvirtinta vos 2,2% pacientų, pasitelkus laboratorinių tyrimų rezultatais bei klinikiniais simptomais.

3. Patogenezė

Nors PSC priežastis nėra tiksliai žinoma, tačiau mokslškai patvirtintas ryšys su uždegimine žarnų liga skatina atidžiau paanalizuoti šias sąsajas. Literatūroje pateikiama įvairių hipotezių, susijusių su UŽL-PSC patogeneziniu ryšiu. Viena iš hipotezių – padidėjęs žarnų sienelės pralaidumas (16–18). Persistuojant lėtiniam žarnų uždegimui, sutrinka enterocitų barjerinė funkcija ir didėja sienelės pralaidumas. Tai lemia suaktyvėjusių bakterinių produktų patekimą iš žarnos spindžio į hepatoportinę sistemą. Šie produktai, reaguodami su cholangiocitais, sukelia

imuninį atsaką, o tai, savo ruožtu, gali nulemti tulžies latakų uždegimą ir destrukciją.

Kitoje teorijoje nagrinėjama žarnų mikrobiotos ir tulžies rūgščių tarpusavio sąveiką (16,19). Nustatyta, jog tulžies rūgštys, besijungdamos su kepenų ir žarnų ląstelėse esančiais farnesoido X receptoriais (FXR), aktyvuoja antimikrobinių produktų sintezę ir taip kontroliuoja žarnyno mikroorganizmų dauginimąsi. Dėl cholestezės sutrinka tulžies rūgščių patekimas į žarnų spindį, o tai lemia minėtųjų produktų sintezės slopinimą, žarnyno bakterijų populiacijos augimą ir disbakteriozę. 2014 metais pasirodžiusiame JAV mokslininkų tyrime buvo analizuojamas patogenezinis ryšys tarp žarnyno mikrofloros ir cholangiocitų pažeidimo (20). Paaiškėjo, jog intra- ir ekstrahepatinių tulžies latakų cholangiocitai per NOD ir TLR receptorius reaguoja į žarnyno mikrofloros endo- ir egzotoksinus (pvz.: PAMP – pathogen-associated molecular patterns), atkeliavusius per enterohepatinę kraujotaką. Šių molekulių ir receptorių susijungimas lemia transkripcijos faktorių aktyvaciją (NFκB, IRF3) ir uždegimo mediatorių sintezę (IL-6, IL-8, IL-1β). Į mediatorių išsiskyrimą reaguoja imuninė sistemos ląstelės, todėl cholangiocituose vystosi uždegimas ir fibrozė.

Citokinų ir adhezijos molekulių sukulto uždegimo teorija nagrinėjama 2017 metų tyrime (21). Šių mokslininkų išvadose teigiama, jog žarnos gleivinės uždegimas skatina limfocitų aktyvaciją ir patekimą į enterohepatinę cirkuliaciją. Citokinai ir adhezijos molekulės, išsiskirdamos iš žarnų gleivinės, veikia kaip atminties ląstelės ir palaiko nuolatinį uždegimo procesą enterohepatinėje kraujotakoje. Kitame tų pačių metų tyrime nurodomas vienas iš svarbiausių PSC patogenezėje dalyvaujančių citokinų – IL2 (22). Manoma, jog šis citokinas, aktyvuodamas T limfocitus palaiko nuolatinį uždegimą storžarnėje bei tulžies latakuose.

Literatūroje nagrinėjama ir tam tikrų genų bei jų koduojamų produktų įtaka tulžies rūgščių sukeltam

latakų pažeidimui (23). Vienas iš tiriamų genų yra GPBAR1 (G protein-coupled bile acid receptor 1), kuris koduoja tulžies rūgščių receptoriaus sintezę cholangiocituose. Šio receptoriaus yra cholangiocitų membranų paviršiuje ir jis, susijungęs su tulžies druskomis, slopina imuninį atsaką bei palaiko tulžies rūgščių sintezės homeostazę. Kitas genas FUT2 koduoja fermento fukoziltransferazės 2 sintezę, o pastarasis stabilizuoja cholangiocituose esantį periląstelinį matriksą ir taip apsaugo tulžies latakų epitelines ląsteles nuo tulžies rūgščių poveikio. Manoma, jog sutrikus šių genų ekspresijai bei jų koduojamų baltymų sintezei, vystosi tulžies rūgščių sukeltas cholangiocitų pažeidimas.

4. Diagnostika

PSC gali pasireikšti trimis formomis:

- Pirmoji (klasikinė) – vyrauja ekstrahepatinių tulžies latakų ir stambesnių intrahepatinių tulžies latakų pažeidimas.
- Antroji (smulkiųjų latakų) – pažeidžiami artimiausi, smulkieji tulžies latakai.
- Trečioji (mišri) – pažeidžiami tiek smulkieji, tiek stambieji tulžies latakai.

Pacientai, sergantys PSC, pradinėse ligos stadijose dažniausiai neturi jokių simptomų. Nežymūs pakitimai gali būti randami tik laboratoriniuose tyrimuose, kuriuose stebimas kepenų fermentų, rodančių cholestazę, padidėjimas (šarminės fosfatazė ir gamagliutamilttransferazė). Aminotransferazių (AST, ALT) rodikliai padidėja nežymiai, nebent yra pažengęs kepenų pažeidimas. Esant cholangitui, kepenų cirozei ar susidarius tulžies pūslės striktūrai, fiksuojamas ir bilirubino koncentracijos padidėjimas kraujo plazmoje, taip pat gali būti sumažėjusi ir albumino koncentracija. Pasireiškus tulžies latakų obstrukcijai, išsivysto mechaninė gelta, o pacientas ima jausti nuovargį, niežulį, pasireiškia pilvo skausmai, gelta bei karščiavimas. Kai PSC išsivysto sergant uždegimine žarnų liga, be minėtųjų simptomų, kartu pasireiškia ir suaktyvėjusi žarnyno

peristaltika, pilvo skausmai bei stebimi kraujavimai iš virškinamojo trakto (24).

Sergant PSC galima aptikti ir imunologinių žymenų pakitimus (24). Netipiniai perinukleariniai antineutrofiliniai citoplazminiai antikūnai (pANCA) yra teigiami maždaug 26 – 94% atvejų. Be to, gali būti padidėjusi bendra imunoglobulinų koncentracija (IgM gali padidėti apie 50%), o teigiami antinukleariniai antikūnai, lygiųjų raumenų antikūnai galėtų perspėti apie autoimuninį hepatitą. IgG4 normos viršijimas daugiau nei 4 kartus rodo su IgG4 susijusį PSC. Visgi, šie rodikliai nėra laikomi specifiskais šios ligos diagnostikoje.

Įtariant PSC, diagnostikai geriausia pasitelkti radiologinius tyrimus. Ištyrimas dažniausiai pradedamas nuo ultragarsinio tyrimo, o dažniausias radinys yra prasiplėtę tulžies latakai. Tiksliausias tyrimas, patvirtinantis PSC diagnozę, yra magnetinio rezonanso cholangiopankreatografija (MRCP) (25). Šis tyrimas patikimesnis, nei endoskopinė retrogradinė cholangiopankreatografija (ERCP), išskyrus tuos atvejus, kai liga yra ankstyvos stadijos ir apsiribojusi tik intrahepatiniais tulžies latakais, arba

yra kontraindikacijų atlikti MRCP tyrimą. Vertinant cholangiogramas dažniausiai matomas „karolių“ vaizdas intrahepatiniuose ir ekstrahepatiniuose tulžies kanalėliuose. JAV metanalizės duomenimis, MRCP tyrimo jautrumas diagnozuojant PSC yra 0,86, o specifiskumas 0,94 (26). Visgi, Lietuvoje ERCP vis dar yra dažniau atliekamas diagnostinis tyrimas.

ERCP turi ir gydomąjį privalumą, kadangi procedūros metu galima išplėsti ir stentuoti tulžies lataką susiaurėjimą. Taip pat galima paimti biopsinės medžiagos ir atmesti arba patvirtinti cholangiokarcinomos diagnozę. Visgi, šis invazinis tyrimas pasižymi gana dideliu komplikacijų dažniu, kuris įvairių tyrimų duomenimis gali svyruoti nuo 5% iki 9,8% (27). Dažniausiai fiksuojamas pankreatitas, kraujavimai bei infekcijos, kurių riziką ypač padidina pakartotinė ERCP. Visgi, ERCP reikalingas tiems pacientams, kuriems MRCP metu nebuvo diagnozuotas PSC arba yra reikalinga papildoma intervencija tulžies latakuose. Kad MRCP tyrimu būtų patvirtintas PSC, reikia bent vieno iš trijų didžiųjų kriterijų ir dviejų mažųjų kriterijų (28) (2 Lentelė).

Didieji kriterijai	Mažieji kriterijai
„Karoliukai“ – intrahepatinių ir ekstrahepatinių tulžies latakų susiaurėjimai ir dilatacijos	Sieneles sustorėjimas – išsiplėtęs latakų diametras (>2mm)
„Apgenėjimas“ – susiaurėję proksimaliniai tulžies latakai	Sieneles sluoksniavimasis
Divertikulas – maišelio formos išsiplėtimas	Akmuo
	Intrahepatinių tulžies latakų pažeidimas
	Ekstrahepatinių tulžies latakų pažeidimas
	Ekstrahepatinių ir intrahepatinių tulžies latakų pažeidimas

2 Lentelė. MRCP pirminio sklerozuojančio cholangito diagnostikos kriterijai

MRCP – magnetinio rezonanso cholangiopankreatografija

Kadangi PSC yra neretai susijęs su uždegimine žarnų liga, reikia pasitelkti klinikinius, endoskopinius, radiologinius ir histologinius virškinamojo trakto tyrimus, siekiant atmesti opinio kolito arba Krono ligos diagnozę (29). Vos patvirtinus PSC diagnozę yra rekomenduojama atlikti kolonoskopiją su chromoendoskopija ir atsitiktinę biopsiją. Jei procedūros metu pakitimų nerandama, procedūrą reikėtų kartoti po 5 metų arba remtis kolorektalinio vėžio rizikos veiksniais (30).

PSC diferencijuojamas su antriniu sklerozuojančiu cholangitu, cholangitu dėl imunoglobulino G4, autoimuniniu hepatitu, išemine cholangiopatija, papiliariniais navikais, cholangiolitiazė, cholangiokarcinoma ir ŽIV cholangiopatija.

5. Gydomas

5.1 Ursodeoksicholio rūgštis

Šiuo metu patvirtinto medikamentinio PSC modifikuojančio gydymo nėra. Išsamiausiai ištirtas vaistas šiai ligai gydyti yra ursodeoksicholio rūgštis (UDCR) – 7-β-epimeras iš chenodeoksicholio rūgšties, kuris pagerina kepenų tulžies sekreciją, turi hepatoprotekcinį poveikį, pasižymi imunomoduliacinėmis savybėmis ir yra labai efektyvus valdant ligos simptomus. Placebu kontroliuojamas atsitiktinių imčių tyrimas parodė, kad standartinė UDCR dozė (13 – 15 mg/kg per parą) neturėjo jokio pranašumo prieš placebą ir nesumažino mirties rizikos ar kepenų transplantacijos poreikio, lyginant su placebu, tačiau reikšmingai pagerino kepenų rodiklius (31). Kiti tyrimai teigia, jog UDCR gali turėti poveikį gaubtinės ir tiesiosios žarnos neoplazijos rizikos mažinimui, tačiau tuomet gydymas turėtų būti skirtas standartinėmis dozėmis, kadangi didelės dozės neoplazijos riziką didina (32). Remiantis 8 studijų metanalize, į kurią buvo įtraukti 763 pacientai, sergantys UŽL-PSC, iš kurių 177 atvejai buvo su kolorektaline neoplazija, UDCR neturėjo teigiamo poveikio jau esamiems neoplazijos atvejams, tačiau turėjo hepatoprotekcinį poveikį pacientams, kuriems neoplaziniai pakitimai dar nebuvo išsivystę (33).

5.2 Biologinė terapija

Neretai gydant UŽL ligą naudojama biologinė terapija. Medikų bendruomenė deda vilčių, jog biologinė terapija galėtų turėti įtakos ir PSC gydymui, pasiekus UŽL remisiją. Ankstyvas anti-TNF-alfa preparatų ir vedolizumabo vartojimas suteikia optimizmo ir PSC gydyme: Numalšinus uždegiminius procesus virškinamajame trakte, buvo stebimas kepenų fermentų normalizavimasis (34). Yra keletas užuominų, jog adalimumabas ir vedolizumabas gali būti naudingas PSC ligos eigai UŽL gydymo metu (35). Manoma, jog būtent vedolizumabas gali inhibuoti α4β7 receptorius ir stabdyti PSC progresavimą, tačiau jis neturi teigiamo poveikio tulžies latakų fibrozei ir stenozei (36). Kiti tyrimai, nagrinėję infliksimabo ir adalimumabo veikimą, neparodė teigiamo poveikio tulžies latakų uždegimui, o vartojant adalimumabą buvo stebimas tik šarminės fosfatazės sumažėjimas (37). Deja, panašioms tyrimams, kuriuose būtų aprašoma biologinės terapijos nauda PSC, trūksta tikslumo ir aiškumo dėl ribotų galimybių juos atlikti perspektyviai.

5.3 Tulžies latakų stentavimas ir balioninė dilatacija

PSC simptomų gydyme labai svarbi intervencija yra stentavimas. Latakų obstrukcija gali atsirasti bet kurioje kanalėlių sistemos dalyje, tačiau ERCP atliekama tik esant reikšmingai klinikai ir stebint striktūras ekstrahepatiniuose ar stambiuosiuose intrahepatiniuose kanalėliuose. ERCP procedūra naudojama, kai randama stenozė, kurios diametras mažesnis nei 1,5 mm bendrajame tulžies latake arba siauresnė nei 1 mm hepatiniuose latakuose (38). 128 pacientų studija patvirtino, jog striktūrų išsivystymo tikimybė PSC ligos eigoje svyruoja nuo 36% iki 57%, o tai lemia blogesnę prognozę ir didina cholangiokarcinomos riziką (39). Taip pat pacientai, turėję striktūrų, išgyveno žymiai trumpiau, lyginant su pacientais, kuriems striktūrų nebuvo (13,7 metai prieš 23 metus). Pastebėta, jog po procedūros išauga cholangito rizika, todėl yra rekomenduojama 3 – 5 dienas vartoti chinolonų arba cefalosporinų grupės

antibiotikus (30). Visgi, 2014 metų prospektyviniame tyrime, kuriame dalyvavo 138 pacientai, nebuvo fiksuota teigiama antibiotikų profilaktikos įtaka mirtingumui, hospitalizacijos trukmei arba tulžies aspiratų bakteriniam profiliui (40). 2017 metais atliktoje studijoje pastebima, jog lokalių antibiotikų naudojimas ERCP procedūros metu turi teigiamos įtakos septinių komplikacijų prevencijai (41).

5.4 Kolonektomija

Indikacijos kolonektomijai gali būti įvairios, tačiau dažniausiai ši operacija atliekama, kai ligos eigos nepavyksta suvaldyti biologine terapija arba išsivysto storžarnės vėžys. Pašalinus dalį storosios žarnos yra suformuojama ileoanalinė maišo anastomozė arba ileostoma. 2016 metais išspausdintoje sisteminėje apžvalgoje pastebėta, jog kolonektomija, atlikta prieš arba po kepenų persodinimo PSC-UŽL pacientams, lėtina PSC progresavimą (42). Kiti autoriai pastebi, jog kolonektomija su ileostomos suformavimu turi mažesnę kepenų transplantato atmetimo riziką PSC-UŽL pacientams, lyginant su ileoanalinio maišo suformavimu (43). Retrospektyviniame tyrime, kuriame dalyvavo 2594 UŽL sergantys pacientai, nustatyta, jog po kolonektomijos iki PSC nustatymo, jie turėjo 29% tikimybę numirti dėl išsivysčiusio kepenų nepakankamumo (44). Kita analizė parodė, jog atlikus kolonektomiją PSC-UŽL pacientams, 25% iš jų prireikė kepenų transplantacijos 10 metų laikotarpyje (45). Tuo tarpu kitoje grupėje, kurioje operacija nebuvo atlikta, šis skaičius siekė 33%. Dažniausia kepenų transplantato atmetimo priežastis yra kepenų arterijos trombozė ir tulžies latakų stenozė. Visgi, reikalingi tolimesni tyrimai, vertinantys kolonektomijos naudą bei riziką pacientams, sergantiems PSC-UŽL.

5.5 Kepenų transplantacija

Kepenų transplantacija yra indikuotina esant progresuojančiam kepenų nepakankamumui, pasikartojančiam cholangitui su nepraeinančiu niežuliu, bei išsivysčius cholangiokarcinomi (46,47). Vis dėlto, mokslinėje literatūroje kyla daug diskusijų dėl UŽL paūmėjimo po kepenų transplantacijos, bei PSC recidyvo persodintose kepenyse. Kai kuriose

atliktose studijose pastebima, jog net iki 30% PSC-UŽL pacientų po kepenų transplantacijos, UŽL simptomai paūmėja (48,49). Kitų mokslininkų rezultatuose pateikiamos priešingos išvados. Fattahi ir kolegų atliktame tyrime pastebėta, jog iš 152 PSC-UŽL sergančių pacientų, kuriems buvo atlikta kepenų transplantacija, 24-iems (15,8%) uždegiminių žarnų pokyčių nepastebėta, 119-ai (78,3%) uždegimas susilpnėjo ir tik 9-iems (5,9%) pacientams uždegimas suaktyvėjo (50). Kitas Anglijos mokslininkų tyrimas, trukęs 20 metų, konstatavo, jog PSC dažnai recidyvuoja net persodintose kepenyse (51). Tyrime dalyvavo 347 pacientai, kuriems atlikta kepenų transplantacija dėl PSC ir kurie taip pat sirgo opiniu kolitu. 81-am (14,3%) pacientui PSC vėl pasireiškė persodintose kepenyse, o 37-iems (48,7%) iš jų išsivystė kepenų nepakankamumas ir reikėjo pakartotinės transplantacijos. Skandinavų atliktame tyrime pastebėta, jog kolonektomija, atlikta prieš kepenų transplantaciją, gali sumažinti PSC recidyvo riziką persodintose kepenyse net iki 20% (52).

6. Išvados

Pirminio sklerozuojančio cholangito etiologija iki šių dienų nėra visiškai žinoma. 30-80% pacientų, sergančių pirminiu sklerozuojančiu cholangitu, diagnozuojama ir uždegiminė žarnų liga, o didžiąją dalį sudaro opinis kolitas. Literatūroje keliami daug hipotezių, kuriomis bandoma išaiškinti šių ligų patogenezinį ryšį: svarstoma žarnų sienelės pralaidumo pokyčių, mikrobiotos, tulžies rūgščių, citokinų bei genų įtaka ligos išsivystymui. Kiekvienas pacientas, sergantis pirminiu sklerozuojančiu cholangitu, turi būti rutiniškai tiriamas dėl uždegiminės žarnų ligos. Tiksliausias tyrimas diagnozuojant pirminį sklerozuojantį cholangitą yra magnetinio rezonanso cholangiopankreatografija. Efektyvaus medikamentinio gydymo visiškai išgydančio šią ligą nėra, tačiau pastebima vis akivaizdesnė biologinės terapijos nauda. Kolonektomija gali turėti teigiamos įtakos tiek uždegiminės žarnų ligos eigai, tiek ir pirminio sklerozuojančio cholangito progresavimui. Kepenų transplantacija yra būtina, kai vystosi progresuojantis kepenų nepakankamumas arba cholangiokarcinoma.

Visgi, jeigu uždegiminės žarnų ligos eiga yra nekontroliuojama, pirminis sklerozuojantis cholangitas gali išsivystyti net ir persodintose kepenyse.

Literatūros šaltiniai

1. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet*. 2013 Nov 9;382(9904):1587–99.
2. Torres J, Pineton de Chambrun G, Itzkowitz S, Sachar DB, Colombel J-F. Review article: colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Sep;34(5):497–508.
3. Broomé U, Olsson R, Lööf L, Bodemar G, Hultcrantz R, Danielsson A, Prytz H, Sandberg-Gertzén H, Wallerstedt S, Lindberg G. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 1996 Apr;38(4):610–5.
4. Tischendorf JJW, Hecker H, Krüger M, Manns MP, Meier PN. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: A single center study. *Am J Gastroenterol*. 2007 Jan;102(1):107–14.
5. Claessen MMH, Vleggaar FP, Tytgat KMAJ, Siersema PD, van Buuren HR. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2009 Jan;50(1):158–64.
6. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol*. 2012 May;56(5):1181–8.
7. Lindkvist B, Benito de Valle M, Gullberg B, Björnsson E. Incidence and prevalence of primary sclerosing cholangitis in a defined adult population in Sweden. *Hepatology*. 2010 Aug;52(2):571–7.
8. Molodecky NA, Kareemi H, Parab R, Barkema HW, Quan H, Myers RP, Kaplan GG. Incidence of primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2011 May;53(5):1590–9.
9. Barner-Rasmussen N, Pukkala E, Jussila A, Färkkilä M. Epidemiology, risk of malignancy and patient survival in primary sclerosing cholangitis: a population-based study in Finland. *Scand J Gastroenterol*. 2020 Jan;55(1):74–81.
10. Boonstra K, van Erpecum KJ, van Nieuwkerk KMJ, Drenth JPH, Poen AC, Witteman BJM, Tuynman HARE, Beuers U, Ponsioen CY. Primary sclerosing cholangitis is associated with a distinct phenotype of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Dec;18(12):2270–6.
11. Denapienė G, Speičienė D, Barakauskienė A, Ugianskis E, Irnius A, Semuchinienė T, Golubovskaja A, Valantinas J. Clinical properties of the association between the inflammatory bowel and cholestatic liver diseases. *Medicinos teorija ir praktika*. 2007 Oct;13(4):497–502.
12. Núñez F P, Quera P R, Gomollón F. Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: Intestine-liver interrelation. *Gastroenterol Hepatol*. 2019 May;42(5):316–25.
13. Simian D, Fluxá D, Flores L, Lubascher J, Ibáñez P, Figueroa C, Kronberg U, Acuña R, Moreno M, Quera R. Inflammatory bowel disease: A descriptive study of 716 local Chilean patients. *World J Gastroenterol*. 2016 Jun 14;22(22):5267–75.

14. Sørensen JØ, Nielsen OH, Andersson M, Ainsworth MA, Ytting H, B elard E, Jess T. Inflammatory bowel disease with primary sclerosing cholangitis: A Danish population-based cohort study 1977-2011. *Liver Int.* 2018;38(3):532–41.
15. Lunder AK, Hov JR, Borthne A, Gleditsch J, Johannesen G, Tveit K, Viktil E, Henriksen M, Hovde Ø, Huppertz-Hauss G, et al. Prevalence of Sclerosing Cholangitis Detected by Magnetic Resonance Cholangiography in Patients With Long-term Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2016;151(4):660-669.e4.
16. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary Sclerosing Cholangitis. *N Engl J Med.* 2016 Sep 22;375(12):1161–70.
17. Tabibian JH, Ali AH, Lindor KD. Primary Sclerosing Cholangitis, Part 1: Epidemiology, Etiopathogenesis, Clinical Features, and Treatment. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2018 May;14(5):293–304.
18. Fukui H. Role of Gut Dysbiosis in Liver Diseases: What Have We Learned So Far? *Diseases.* 2019 Nov 12;7(4).
19. Palmela C, Peerani F, Castaneda D, Torres J, Itzkowitz SH. Inflammatory Bowel Disease and Primary Sclerosing Cholangitis: A Review of the Phenotype and Associated Specific Features. *Gut Liver.* 2018 Jan 15;12(1):17–29.
20. Tabibian JH, O'hara SP, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis and the microbiota: current knowledge and perspectives on etiopathogenesis and emerging therapies. *Scand J Gastroenterol.* 2014 Aug;49(8):901–8.
21. Ji S-G, Juran BD, Mucha S, Folseraas T, Jostins L, Melum E, Kumasaka N, Atkinson EJ, Schlicht EM, Liu JZ, et al. Genome-wide association study of primary sclerosing cholangitis identifies new risk loci and quantifies the genetic relationship with inflammatory bowel disease. *Nat Genet.* 2017 Feb;49(2):269–73.
22. Jiang X, Karlsen TH. Genetics of primary sclerosing cholangitis and pathophysiological implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(5):279–95.
23. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet.* 2018 23;391(10139):2547–59.
24. Tabibian JH, Bowlus CL. Primary sclerosing cholangitis: A review and update. *Liver Res.* 2017 Dec;1(4):221–30.
25. Aabakken L, Karlsen TH, Albert J, Arvanitakis M, Chazouilleres O, Dumonceau J-M, F arkkil a M, Fickert P, Hirschfield GM, Laghi A, et al. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *J Hepatol.* 2017 Jun 1;66(6):1265–81.
26. Dave M, Elmunzer BJ, Dwamena BA, Higgins PDR. Primary Sclerosing Cholangitis: Meta-Analysis of Diagnostic Performance of MR Cholangiopancreatography. *Radiology.* 2010 Aug 1;256(2):387–96.
27. Szary NM, Al-Kawas FH. Complications of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: How to Avoid and Manage Them. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2013 Aug;9(8):496–504.
28. Weber C, Kuhlencordt R, Grotelueschen R, Wedegaertner U, Ang TL, Adam G, Soehendra N, Seitz U. Magnetic resonance cholangiopancreatography in the diagnosis of

- primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy*. 2008 Sep;40(9):739–45.
29. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J Hepatol*. 2017;67(6):1298–323.
30. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME, American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2015 May;110(5):646–59; quiz 660.
31. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N Engl J Med*. 1997 Mar 6;336(10):691–5.
32. Eaton JE, Silveira MG, Pardi DS, Sinakos E, Kowdley KV, Luketic VAC, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, Harnois D, et al. High-Dose Ursodeoxycholic Acid Is Associated With the Development of Colorectal Neoplasia in Patients With Ulcerative Colitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2011 Sep;106(9):1638–45.
33. Singh S, Khanna S, Pardi DS, Loftus EV, Talwalkar JA. Effect of ursodeoxycholic acid use on the risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Jul;19(8):1631–8.
34. Lynch KD, Keshav S, Chapman RW. The Use of Biologics in Patients with Inflammatory Bowel Disease and Primary Sclerosing Cholangitis. *Curr Hepatol Rep*. 2019;18(1):115–26.
35. Ma C, Kotze PG. Editorial: biologic therapies for primary sclerosing cholangitis-more disappointment than promise? *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(5):576–7.
36. Christensen B, Micic D, Gibson PR, Yarur A, Bellaguarda E, Corsello P, Gaetano JN, Kinnucan J, Rao VL, Reddy S, et al. Vedolizumab in patients with concurrent primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease does not improve liver biochemistry but is safe and effective for the bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Mar;47(6):753–62.
37. Tse CS, Loftus EV, Raffals LE, Gossard AA, Lightner AL. Effects of vedolizumab, adalimumab and infliximab on biliary inflammation in individuals with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(2):190–5.
38. Marya NB, Tabibian JH. Role of endoscopy in the management of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastrointest Endosc*. 2019 Feb 16;11(2):84–94.
39. Fung BM, Tabibian JH. Biliary endoscopy in the management of primary sclerosing cholangitis and its complications. *Liver Res*. 2019 Jun;3(2):106–17.
40. Voiosu TA, Bengus A, Haidar A, Rimbas M, Zlate A, Balanescu P, Voiosu A, Voiosu R, Mateescu B. Antibiotic Prophylaxis Prior to Elective ERCP Does Not Alter Cholangitis Rates or Shorten Hospital Stay: Results of an Observational Prospective Study of 138 Consecutive ERCPS. *Maedica (Buchar)*. 2014 Dec;9(4):328–32.
41. Wobser H, Gunesch A, Klebl F. Prophylaxis of post-ERC infectious complications in patients with biliary obstruction by adding

- antimicrobial agents into ERC contrast media—a single center retrospective study. *BMC Gastroenterol.* 2017 Jan 13;17(1):10.
42. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, Burisch J, De Vos M, De Vries AM, Dick AD, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016 Mar;10(3):239–54.
43. Trivedi PJ, Reece J, Laing RW, Slaney E, Cooney R, Gunson BK, Kamarajah SK, Pinkney T, Thompson F, Muiesan P, et al. The impact of ileal pouch-anal anastomosis on graft survival following liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(3):322–32.
44. Nordenvall C, Olén O, Nilsson PJ, von Seth E, Ekblom A, Bottai M, Myrelid P, Bergquist A. Colectomy prior to diagnosis of primary sclerosing cholangitis is associated with improved prognosis in a nationwide cohort study of 2594 PSC-IBD patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(2):238–45.
45. Núñez F P, Quera P R, Gomollón F. Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: Intestine-liver interrelation. *Gastroenterol Hepatol.* 2019 May;42(5):316–25.
46. Liu K, Strasser SI, Koorey DJ, Leong RW, Solomon M, McCaughan GW. Interactions between primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: implications in the adult liver transplant setting. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 Oct;11(10):949–60.
47. Filipec Kanizaj T, Mijic M. Inflammatory bowel disease in liver transplanted patients. *World J Gastroenterol.* 2017 May 14;23(18):3214–27.
48. Moncrief KJ, Savu A, Ma MM, Bain VG, Wong WW, Tandon P. The natural history of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis after liver transplantation—a single-centre experience. *Can J Gastroenterol.* 2010 Jan;24(1):40–6.
49. Verdonk RC, Dijkstra G, Haagsma EB, Shostrom VK, Van den Berg AP, Kleibeuker JH, Langnas AN, Sudan DL. Inflammatory bowel disease after liver transplantation: risk factors for recurrence and de novo disease. *Am J Transplant.* 2006 Jun;6(6):1422–9.
50. Fattahi MR, Malek-Hosseini SA, Sivandzadeh GR, Safarpour AR, Bagheri Lankarani K, Taghavi AR, Ejtehad F. Clinical Course of Ulcerative Colitis After Liver Transplantation in Patients with Concomitant Primary Sclerosing Cholangitis and Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(7):1160–7.
51. Ravikumar R, Tsochatzis E, Jose S, Allison M, Athale A, Creamer F, Gunson B, Iyer V, Madanur M, Manas D. Risk factors for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *J Hepatol.* 2015 Nov;63(5):1139–46.
52. Lindström L, Jørgensen KK, Boberg KM, Castedal M, Rasmussen A, Rostved AA, Isoniemi H, Bottai M, Bergquist A. Risk factors and prognosis for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation: a Nordic Multicentre Study. *Scand J Gastroenterol.* 2018 Mar;53(3):297–304.