

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

КАФЕДРА

Терапии ИПО

Рецензия <проф. ДМН кафедры Терапии ИПО Грищенко Елены Георгиевны> на реферат ординатора ~~втор~~ого года обучения специальности Терапия <Мальцевой Анны Николаевны> по теме: <Первичный билиарный холангит>.

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление возможных недочетов и рекомендации по оценке. Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако, автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии рецензии на реферат ординатора ~~второго~~ года обучения специальности Терапия:

Оценочный критерий	Положительный/ отрицательный
1. Структурированность	+
2. Наличие орфографических ошибок	—
3. Соответствие текста реферата его теме	+
4. Владение терминологией	+
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6. Логичность доказательной базы	+
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8. Круг использования известных научных источников	+
9. Умение сделать общий вывод	+

Итоговая оценка: положительная/отрицательная

Комментарии рецензента:

Дата: 12.09.19

Подпись рецензента:

Подпись ординатора:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
"Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-
Ясенецкого"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Реферат на тему: Первичный билиарный холангит

Выполнила: ординатор 2-го года
кафедры терапии ИПО
Мальцева А.Н.

Красноярск 2019

СОДЕРЖАНИЕ

Актуальность.....	3
Эпидемиология.....	3
Этиология.....	3
Патогенез.....	4
Клиническая картина.....	5
Диагностика.....	7
Лечение.....	8
Список использованной литературы.....	13

АКТУАЛЬНОСТЬ

Первичный билиарный холангит (ПБХ) — хроническое медленно прогрессирующее аутоиммунное деструктивно-воспалительное заболевание печени, ассоциированное с наличием антимитохондриальных антител (АМА), характеризующееся хроническим негнойным деструктивным гранулематозным холангитом с поражением междольковых и септальных желчных протоков трансформирующийся на различных этапах его эволюции в билиарный цирроз. При ПБХ постепенно разрушаются внутрипеченочные желчные протоки, что ведет к дуктопении и персистирующему холестазу с развитием в терминальной стадии печеночной недостаточности.

Первичный билиарный холангит (ПБХ), ранее известный как первичный билиарный цирроз, — редкое заболевание, поражающее преимущественно женщин, хотя в последнее время доля мужчин среди больных увеличивается. У детей случаи с классической клинической картиной не известны.

В настоящее время практически у половины пациентов заболевание диагностируют в бессимптомной стадии. При отсутствии адекватного лечения через 10 – 20 лет развиться цирроз печени и печеночная недостаточность.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Обычно ПБХ болеют преимущественно женщины европейского происхождения (соотношение женщин и мужчин составляет 10:1), чаще в возрасте 35 лет и старше. Среди всех циррозов печени ПБХ составляет 6–12%. Заболевание встречается с частотой 19–35 случаев на 1 млн населения. Ежегодно ПБХ заболевают от 4 до 15 человек на 1 млн населения. В структуре мировой смертности от всех циррозов печени доля ПБХ составляет около 2%.

ЭТИОЛОГИЯ

ПБХ представляет собой заболевание неизвестной этиологии. Ниже представлены возможные триггерные факторы его развития.

1. Бактериальная инфекция: ряд инфекционных агентов

(*Escherichia coli*, *Mycobacterium gordonae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Novosphingobium aromaticovorans*) предположительно выступает в качестве запускающих факторов развития ПБХ. У больных ПБХ часто выявляется хроническая мочевиная инфекция, обусловленная контаминацией *E. coli*. В ряде случаев удается выявить микобактериальную нуклеиновую кислоту в ткани печени больных ПБХ. Роль бактериальной инфекции в этиопатогенезе заболевания связывают с молекулярной (эпитопной) мимикрией вследствие наличия у инфекционного агента эпитопа, структурно схожего с аутоантигеном, который вызывает перекрестный иммунный ответ. Инфекция усиливает текущий аутоиммунный процесс путем локальной активации антигенпрезентирующих клеток и гиперпродукции антигенов.

2. Вирусная инфекция – прежде всего, реовирус III типа. Предполагается триггерная роль реовируса III типа в развитии иммунологически опосредованного поражения желчных протоков. Вирусы могут стимулировать поликлональную активацию В-лимфоцитов, которые, в свою очередь, усиливают выработку антител и иммунных комплексов, способных повреждать собственные ткани.

3. Лекарственные средства, в первую очередь – хлорпромазин, являющийся триггером аутоиммунного повреждения междольковых и септальных желчных ходов.

4. Ксенобиотики (химические вещества из окружающей среды, пищевые приправы и косметика – краска для волос), метаболизируясь в печени, могут стимулировать антимитохондриальные антитела (АМА), модифицировать молекулярную структуру нативных белков (вариант антигенной мимикрии) и стимулировать хронический иммунный ответ.

5. Гормональные факторы – эстрогены (учитывая соотношение числа заболевших мужчин и женщин).

6. Генетические факторы (в отличие от других аутоиммунных заболеваний при ПБХ нет четкой ассоциации между болезнью и генотипом HLA-системы). Описаны случаи семейных заболеваний при ПБХ, их частота – 1–7%, а заболеваемость среди родственников первой линии родства – в 500 раз выше, чем в общей популяции. При развитии заболевания в нескольких поколениях отмечается более ранний дебют и более агрессивное течение в последующих поколениях. Среди генетических факторов, связанных с повышенной частотой развития ПБХ, обнаружено увеличение частоты полиморфизма гена рецептора к витамину D. О мультифакторной генетической природе ПБХ свидетельствует конкордантность заболевания у однояйцевых близнецов, более частая встречаемость заболевания при X-хромосомной патологии (у женщин с ПБХ встречается потеря одной X-хромосомы в периферических лейкоцитах), снижение активности анионного переносчика AE2 в лимфоцитах и билиарном эпителии, который участвует в транспорте хлоридов, бикарбонатов и других анионов.

ПАТОГЕНЕЗ

Что приводит к развитию ПБХ, точно не установлено. По-видимому, значительную роль играют средовые факторы, запускающие, при наличии иммуно- и эпигенетических факторов риска, хроническое иммуноопосредованное повреждение эпителия желчных протоков с последующим холестазом, дуктопенией и прогрессирующим билиарным фиброзом.

Расширение познаний относительно ПБХ привело к разграничению уровней риска при нем на высокий и низкий по ответу на терапию препаратом первой линии — урсодезоксихолевой кислотой (УДХК). Для идентификации наибольшего риска тяжелых осложнений значимы возраст начала и длительность заболевания, пол и динамика ряда биохимических и серологических показателей до и на фоне УДХК-терапии. По данным современного анализа международных регистров, 10-летняя выживаемость у получавших УДХК больных близка к 80 %. По данным прежних популяционных исследований в Великобритании, средняя выживаемость с момента появления симптомов составляла приблизительно 9–10 лет. Примерно у 25 % больных за этот срок развивалась печеночная недостаточность. Йельское исследование, показавшее более высокую, достигавшую 16 лет в «бессимптомных» случаях, медианную выживаемость, свидетельствует о неоднородности уровня риска. В отсутствие эффективной терапии медианный срок развития обширного фиброза печени составлял приблизительно 2 года, но у 1/3 больных на протяжении 4 лет наблюдения сохранялась ранняя стадия заболевания. В то же время, по данным некоторых проспективных исследований, за 6 лет цирроз развился у каждого 2 больного, получавшего пеницилламин или плацебо, тогда как у получавших УДХК это происходило только в 1 из 10 случаев.

Патоморфология

Выделяют 4 морфологические стадии ПБХ:

- стадия 1 (портальная) – воспалительная деструкция междольковых и септальных желчных протоков;
- стадия 2 (перипортальная) – появляется пролиферация желчных протоков и редукция желчных протоков, в связи с чем в печени обнаруживаются признаки холестаза;

- стадия 3 (септальная) – отличается фибротическими изменениями без образования узлов регенерации;
- стадия 4 (цирроз) – морфологическая картина выраженного микронодулярного цирроза с нарушением архитектоники печени и формированием регенераторных узлов на фоне выраженных фибротических изменений, признаки периферического и центрального холестаза.

При морфологическом исследовании биоптата характерным является асимметричное разрушение желчных протоков в области портальных триад, гранулематоз, инфильтрация портальных трактов эозинофилами, CD4+ лимфоцитами, плазматическими клетками, повышение экспрессии антигенов основного комплекса гистосовместимости I и II классов, повышение билиарной экспрессии HLA II класса, молекул адгезии, ко-стимулирующих молекул.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ПБХ в настоящее время диагностируют на значительно более ранних стадиях, чем в прошлые годы (у 50–60% пациентов на момент установления диагноза еще нет клинических проявлений).

Заболевание выявляют в бессимптомной стадии по изменениям в анализах крови, которые выполняют по причинам, не всегда связанным с заболеваниями печени.

В течении ПБЦ выделяют несколько стадий.

- доклиническая стадия, при которой у пациентов определяется наличие АМА при нормальных биохимических показателях функции печени.

Диагноз подтверждается пункционной биопсией печени.

Период от выявления АМА в сыворотке крови до изменений лабораторных тестов составляет около 6 лет.

Во второй стадии при отсутствии клинических проявлений можно обнаружить повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) в 2–3 раза, γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), лейцинаминопептидазы (ЛАП), холестерина (ХС), повышается уровень АМА в диагностическом титре при нормальных показателях функциональных печеночных тестов (кроме синдрома холестаза).

Заболевание проявляется внезапно неспецифической симптоматикой в виде повышенной утомляемости, слабости, кожного зуда, не сопровождающегося желтухой, в связи с которым больные вначале обращаются к дерматологу и психиатру и лечатся по поводу нейродермита, аллергии.

Наиболее характерным начальным симптомом ПБХ у 50–64% больных является зуд кожи, на многие годы опережающий развитие желтухи. Зуд вначале интермиттирующий, а затем постоянный, усиливающийся в ночное время: на коже спины, бедер, рук имеются следы расчесов, что существенно снижает качество жизни больных ПБХ. Нередко зуд кожи, продолжающийся от полугода до 5–10 лет (до появления холестатической желтухи), бывает единственным симптомом болезни и может не сопровождаться гепатомегалией, желтухой и астеновегетативным синдромом. Зуд кожи при ПБХ обусловлен раздражением кожных рецепторов не экскретируемыми печенью желчными кислотами, которые поступают в кровь (холемия) из пораженных внутripеченочных желчных протоков. Желтуха может отсутствовать в начале заболевания, но появляется через 6 месяцев – 2 года после возникновения зуда. Желтуха – поздний признак ПБХ, нарастает медленно.

В 25% случаев оба симптома возникают одновременно, а появление желтухи, предшествующей зуду, наблюдается крайне редко. Кожный зуд может появиться в период беременности, что часто расценивается как проявление внутripеченочного холестаза беременных, а не ПБХ.

Первыми проявлениями заболевания могут быть появление кожных ксантелазм (отложение глыбок холестерина) в области век, ладоней, локтей, ягодиц, боль в суставах и мышцах. Темно-коричневая пигментация кожи (меланодермия) вначале появляется в области лопаток, а затем становится диффузной, имеет место у 53% больных уже в начальных стадиях болезни. Медленно нарастающая холестатическая желтуха с умеренной в начальных стадиях конъюгированной гипербилирубинемией может быть одним из первых симптомов у 50–60% больных ПБХ. В среднем до появления первых печеночных клинических признаков проходит 5 лет, а до развития терминальной стадии болезни – 10–15 лет.

В третьей стадии на фоне ухудшения состояния больного и прогрессирующей слабости появляются развернутые клинические признаки холестаза. Заболевание сопровождается мучительным кожным зудом, интенсивной желтухой со следами расчесов на теле, кожными

ксантомами, ксантелазмами, которые могут приводить к парестезиям в конечностях за счет развития периферической полинейропатии (у 50% больных). Патогномоничным является наличие гепатомегалии, часто со спленомегалией и гиперспленизмом.

На поздних стадиях ПБХ часто развивается остеомалация, остеопороз и периостальное новообразование кости (увеличение концевых фаланг пальцев – барабанные палочки). Остеопороз выражен в позвоночнике, ребрах, костях таза и нередко сопровождается компрессионными переломами нижнегрудных и поясничных позвонков, ребер, трубчатых костей: интенсивная боль в позвоночнике является симптомом поздних стадий ПБХ.

Четвертая стадия характеризуется медленным развитием декомпенсированного цирроза печени (ЦП): прогрессирующая желтуха, кахексия, проявления портальной гипертензии. Зуд кожи в терминальной стадии часто ослабевает или исчезает при прогрессирующей печеночно-клеточной недостаточности. Пигментация кожи усиливается, определяются плотный отек кожи (гиперкератоз), как при склеродермии. Нарушение секреции желчи приводит к атрофии ворсинок тонкой кишки и развитию синдром мальабсорбции жирорастворимых витаминов (А, Д, Е, К). По мере нарастания холестаза прогрессирует диарея, креаторея, стеаторея, остеопороз с остеомалацией и патологическими переломами, ксерофтальмия и геморрагический синдром.

На стадии сформировавшегося цирроза печени преобладают синдром портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности. Больные погибают от явлений печеночно-клеточной недостаточности, кровотечения из расширенных вен пищевода, патологических переломов.

Патогномоничным для ПБЦ являются яркие клинические проявления – интенсивный кожный зуд, желтуха, гиперпигментация кожного покрова, ксантомы и ксантелазмы, стеаторея. Характерным считается повышение в 2–3 раза маркеров холестаза (ЩФ, ГГПТ, ЛАП, холестерин), повышение IgM и выявление АМА в сыворотке крови в титре >1:40, отсутствие изменений со стороны внепеченочных желчных протоков, системные проявления ПБХ.

Системные проявления ПБЦ выявляются в 43–84% случаев. Под системными поражениями при ПБХ понимают внепеченочные поражения, обусловленные иммунными механизмами, и эта системность поражений часто определяет многообразие клинической картины заболевания, иногда определяет характер течения ПБХ и может приобретать ведущее значение. Системные проявления могут предшествовать развернутой клинической картине ПБХ, долгое время оставаться единственными его признаками. Классификация внепеченочных проявлений и сочетающихся заболеваний при ПБХ включает: эндокринные (аутоиммунный тиреоидит), экзокринные (синдром Шегрена,

недостаточность поджелудочной железы), гематологические (аутоиммунная тромбоцитопения, гемолитическая анемия), кожные (красный плоский лишай), нейромышечные и суставные (артропатия, миастения, миелит), почечные (гломерулонефрит, почечный канальцевый ацидоз), легочные (фиброзирующий альвеолит), кишечные (целиакия, коллагеновый колит), аутоиммунные и другие (синдром Рейно, системная склеродермия, CREST-синдром, системная красная волчанка, дерматомиозит, полимиозит, ревматоидный артрит)

ПБХ дифференцируют с обструкцией внепеченочных желчных ходов, первичным склерозирующим холангитом, холангиокарциномой, аутоиммунным гепатитом, аутоиммунным холангитом, лекарственным холестазом, хроническим вирусным гепатитом С, саркоидозом.

ДИАГНОСТИКА

Важным в диагностике ПБХ является выраженная и нарастающая гипербилирубинемия, отражающая процесс декомпенсации и являющаяся неблагоприятным прогностическим фактором.

Характерные изменения для синдрома холестаза проявляются повышением активности ЩФ (превышая норму более чем в 4 раза), ГГПТ, ЛАП, конъюгированного билирубина, холестерина.

Уже в начале заболевания характерна выраженная гиперлипидемия с повышением концентрации холестерина, β -липопротеидов, фосфолипидов и неэстерифицированных жирных кислот. Однако значимых доказательств повышения кардиологического риска при ПБХ не опубликовано. При иммунологическом исследовании выявляется гипергаммаглобулинемия вследствие изолированного повышения IgM в виде мономера или в сочетании с повышением содержания IgG. Возможно повышение уровня аспартат (АсАТ) и аланинаминотрансфераз (АлАТ), отражающее воспаление и некроз печеночной паренхимы, особенно в сочетании с повышением уровня IgG. Отношение АсАТ/АлАТ > 1 указывает на прогрессирующий фиброз печени. Высокий уровень билирубина характерен для далеко зашедшего заболевания. Сопутствующие гипербилирубинемии тромбоцитопения, гипоальбуминемия и повышение международного нормализованного отношения (МНО) свидетельствуют о развитии клинически значимого цирроза печени.

Специфические антитела при ПБЦ обнаруживаются часто, особенно АМА в титре $> 1:40$. АМА-серопозитивность наблюдается более чем в 90 % случаев. У 10–40% больных определяются и антинуклеарные антитела (ANA), а у 40% больных ПБХ – антитела к мембранам гепатоцитов, все они принадлежат к классу IgM. До недавнего времени отличительным признаком ПБХ считалось обнаружение АМА в титре $\geq 1:40$, обычно выше 1:160. Типичная гистологическая картина ПБХ может быть при отсутствии АМА в сыворотке и даже при бессимптомном течении процесса и нормальных показателях печеночных проб. Характерным является обнаружение неспецифических аутоантител (ревматоидный фактор, антитела к гладким мышцам (ASMA), антитромбоцитарные антитела и др.), повышение концентрации молекул адгезии в крови (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин), периферическая эозинофилия.

Биопсия печени для диагностики ПБЦ обязательна с целью подтверждения диагноза, определения стадии болезни и принципиально важна при подозрении на наличие сочетанного с ПБХ аутоиммунного гепатита (оверлап-синдром). ПБХ не вызывает морфологических изменений печени, поддающихся визуализации. УЗИ органов брюшной полости при подозрении на ПБХ необходимо, чтобы исключить внепеченочную этиологию холестаза и новообразований печени, а также выявить признаки далеко зашедшего поражения, те же, что и при других заболеваниях: очаговые изменения,

портальная гипертензия, спленомегалия, асцит. При ПБХ часто наблюдается увеличение лимфоузлов ворот печени.

Гистологическая картина ПБХ характеризуется хроническим негнойным воспалением вокруг внутридольковых и септальных желчных протоков, разрушающим их. Его описывают как «цветущее поражение». Часто оно обнаруживается уже в начальных стадиях заболевания. Воспалительные инфильтраты состоят преимущественно из Т-лимфоцитов с небольшой примесью В-лимфоцитов, макрофагов и эозинофилов. Иногда наблюдаются эпителиоидные гранулемы. Прогрессирующее поражение желчных протоков приводит к дуктопии, воспалению и отложению коллагена.

Рекомендации

- У взрослых с холестазом в отсутствие признаков системного заболевания основанием для диагноза ПБХ может быть повышение уровня ЩФ в сочетании с титром АМА > 1:40.
- При АМА-серонегативности основанием для диагноза ПБХ при холестазе может служить АНА-специфическая флюоресценция в виде пятен в ядре или перинуклеарных колец либо положительный результат твердофазного иммуноферментного анализа на sp100 или gp210.
- Биопсия печени для подтверждения диагноза ПБХ необходима только при отсутствии ПБХ-специфических антител или подозрении на сопутствующее заболевание печени (аутоиммунный гепатит, НАСГ, поражение системным заболеванием).
- Эластометрия печени. Эластичность печени, измеренная путем ультразвуковой эластографии с контролем вибрации (VSTE), показала себя лучшим суррогатным маркером цирроза и тяжелого (например, мостовидного) фиброза при ПБХ. Кроме того, показатель эластометрии печени выше 9,6 кПа сопровождается 5-кратным увеличением риска печеночной недостаточности, смерти и необходимости ТП. Более информативна, чем сам по себе показатель эластометрии, в отношении исхода ПБХ отрицательная динамика этого показателя, поэтому он может быть использован как суррогатный маркер прогрессирования ПБХ. По данным упомянутого исследования, у получавших УДХК больных с циррозом показатель эластометрии за период наблюдения значительно ухудшился.

ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время достаточно эффективной и специфической терапии ПБХ нет.

Диета при ПБХ должна быть физиологически полноценной по содержанию белка (1,2–1,4 г/кг), углеводов (4–5 г/кг), с умеренным ограничением жиров (до 1,2 г/кг), с преимущественным потреблением растительных масел, богатых омега-6 жирными кислотами. Необходимо пищевой рацион обогащать антиоксидантами, витаминами А, Е, С, В5, солями кальция, лецитином, омега-3 жирными кислотами, клетчаткой.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) считается препаратом выбора для лечения первичного билиарного холангита. Воспроизводимых и неоднозначных данных в пользу применения других препаратов, в т. ч. иммунодепрессантов, исследования не показали. Применение препарата способствует снижению уровня основных сывороточных маркеров холестаза и уровня иммуноглобулинов, а также приводит к снижению уровня общего IgM и IgM – АМА в сыворотке крови пациентов. Положительное влияние УДХК связано со следующими эффектами:

- цитопротективное действие – вытесняет токсичные желчные кислоты из энтерогепатической циркуляции и предупреждает их повреждающее действие на мембраны гепатоцитов, митохондрий, что снижает цитолиз в результате окислительного стресса;

- иммуномодулирующее действие – снижает экспрессию молекул HLA 1-го типа на гепатоцитах и HLA 2-го типа на холангиоцитах, предотвращая тем самым развитие аутоиммунных реакций; уменьшение образования цитотоксических Т-лимфоцитов, снижение продукции провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ . Подавляет выработку Ig A, M, G – т.е. оказывает иммуносупрессивный эффект;
- антихолестатическое действие – защищает поврежденные холангиоциты от токсического действия гидрофобных желчных кислот, ограничивает накопление токсических компонентов желчи в гепатоците при холестазах и стимулирует выведение токсичных желчных кислот из гепатоцита, снижает синтез холестерина в печени и его всасывание в кишечнике;
- антипруритическое действие – уменьшает образование токсичных желчных кислот;
- антиапоптотическое действие – снижает концентрацию ионизированного кальция в клетках, что предотвращает выход цитохрома C из митохондрий и блокирует активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов;
- антифибротическое действие – положительно влияет на соотношение сывороточных маркеров фиброгенеза и фибролиза – отмечается снижение сывороточной концентрации N-терминального пептида коллагена III типа и матриксных металлопротеиназ при одновременном повышении уровня их тканевых ингибиторов;
- холеретическое действие – стимулирует секрецию желчи;
- химиопрофилактическое действие – снижает риск печеночной и внепеченочной малигнизации при ПБХ, т.е. риск развития холангиоцеллюлярной карциномы и колоректального рака.

УДХК вполне безопасна. Ее побочное действие при приеме в рекомендованных дозах минимально: прибавка массы тела около 3 кг в первые 12 мес. терапии, истончение волос, изредка — диарея и метеоризм.

Препараты УДХК (Урсофальк, Урсолизин, Урсосан, Урсохол) назначаются в дозе 13–15 мг/кг в сутки однократно вечером либо в два приема. При неэффективности стандартных доз УДХК возможно применение высоких доз препарата – 20 мг/кг в сутки. Терапия УДХК наиболее эффективна у пациентов с I и II гистологической стадией ПБХ и позволяет повысить показатели выживаемости у этой группы больных. Препарат можно назначать при любой стадии заболевания. Начальный ответ обнаруживается через 4–6 недель после начала лечения, нормализация биохимических показателей через 2 года отмечена у 20% пациентов и у 15% пациентов – через 5 лет. Длительный прием УДХК улучшает биохимические показатели, включая уровень сывороточного билирубина, ЩФ, повышает

выживаемость пациентов, замедляет прогрессирование фиброза печени при раннем ПБХ и развитие варикозного расширения вен пищевода (риск развития варикозно расширенных вен пищевода в течение 4 лет снижается с 58 до 16%). По мере прогрессирования цирротических изменений в печени эффективность препарата снижается. Согласно рекомендациям Американской ассоциации по исследованию заболеваний печени указывается, что пациентам с ПБХ рекомендовано назначение УДХК в дозе 13–15 мг/кг в сутки разделенной на несколько приемов или в виде однократной дозы. При использовании холестирамина интервал между его приемом и приемом УДХК должен составлять не менее 4 часов. В оптимальной дозе – 13–15 мг/кг в сутки препараты УДХК назначаются пожизненно. Сообщений о тератогенности УДХК не опубликовано, как и данных доказательных исследований ее применения у беременных и кормящих женщин. Прием УДХК до беременности, в I и последующих триместрах и при естественном вскармливании считают безопасным, благодаря чему препарат применяют при внутрипеченочном холестазе беременных.

Обетихолевая кислота. Обетихолевая кислота (ОБХК) — полусинтетический аналог гидрофобных желчных кислот, высокоселективный по отношению к FXR. Активирующая эффективность ОБХК во много раз выше, чем ее эндогенного аналога — хенодезоксихолевой кислоты. ОБХК также вызывает экспрессию вырабатываемых слизистой кишечника гормонов, в частности FGF-19. Первое многоцентровое рандомизированное исследование ОБХК с двойным слепым контролем оценивало эффективность трех ее доз (10, 25 и 50 мг/кг в сутки) в дополнение к УДХК-терапии при ПБХ со стойким повышением уровня ЩФ в сыворотке более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы. Основным оцениваемым показателем в этом исследовании было снижение уровня ЩФ в сыворотке против первоначального под влиянием каждой из доз ОБХК по сравнению с плацебо. У 87, 69 и 7 % больных, получивших полный курс ОБХК, уровень ЩФ снизился соответственно по крайней мере на 10 и 20 % или до нормы (из получавших плацебо — у 14, 8 и 0 % соответственно).

Препараты, применяемые вне лицензированных показаний

Будесонид — синтетический кортикостероид, который интенсивно метаболизируется до попадания в системный кровоток при первичном прохождении через печень, а потому обладает минимальным по сравнению с преднизолоном побочным действием. При далеко зашедшем поражении печени метаболизм будесонида снижается, что при циррозе и портальной гипертензии может повлечь за собой неблагоприятные последствия. Имеются единичные сообщения о благоприятном влиянии будесонида (9 мг/кг в сутки) в сочетании с УДХК на гистологическую картину и биохимические показатели при ПБХ с выраженными проявлениями «пограничного» гепатита. Основанием для применения будесонида послужила связь повышения уровня сывороточных аминотрансфераз с «пограничным» гепатитом и прогрессированием ПБХ. Однако повышение уровня аминотрансфераз может быть и следствием холестатического повреждения гепатоцитов, отличающегося от паренхиматозного воспаления. Желчные кислоты в нетоксичных, недетергентных концентрациях индуцируют экспрессию и секрецию медиаторов воспаления, тогда как в высоких — апоптоз, а в очень высоких — даже некроз. С этой точки зрения иммуносупрессия не может оказывать благоприятное действие. Однако примечательно, что *in vitro* будесонид и УДХК оказывают синергичное действие, усиливая экспрессию AE2, защищающую желчные протоки.

По данным 3-летнего рандомизированного исследования (77 больных ПБХ без цирроза), комбинированная терапия будесонидом в дозе 6 мг/сут + УДХК (46 больных) сопровождалась уменьшением фиброза печени на 25 %.

Производные фиброевой кислоты (фибраты). Фибраты оказывают мощное антихолестатическое действие за счет стимуляции рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR). Потому к этим препаратам при холестатических заболеваниях печени проявляется устойчивый интерес. Однако в некоторых странах ПБХ включен в число противопоказаний к приему фибратов, т. к. имеются сообщения об их гепатотоксичности. В больших дозах фибраты угнетают активность некоторых цитохромных ферментов, в частности CYP2C9. Заслуживает внимание то, что CYP2C9 кон-

тролирует фармакокинетику нестероидных противовоспалительных средств и сочетать последние с большими дозами фибратов нельзя. В терапевтических дозах производные фиброевой кислоты повышают уровень АлАТ и АсАТ в сыворотке, очевидно, в связи с транскрипционным действием на синтез печеночных аминотрансфераз. Возможное повышение уровня креатинина в связи с его гиперпродукцией в мышцах вызывает опасения относительно нефротоксичности и требует настороженности и постоянного контроля. Кроме того, 5–10 %, принимающих фибраты, особенно безафибрат, больных испытывают боль в мышцах и костях. Вместе с тем, комбинированная терапия

фенофибратом + УДХК выявили снижение под ее влиянием уровня сывороточной ЩФ. По данным метаанализа, в целом частота полного биохимического ответа на такую терапию составила 69 %. Однако остается неясным, как влияют фибраты на прогрессирование фиброза. По одним данным, гистологическая картина улучшается, по другим — ухудшается.

Результаты рандомизированного клинического исследования применения при ПБХ будесонида (у больных без цирроза) и безафибрата (обоих в сочетании с УДХК) еще не опубликованы, в связи с чем рекомендаций по их терапевтическому применению EASL дать не может.

При одновременном появлении симптомов ПБХ и АИГ или возникновении симптомов АИГ на фоне ПБХ.

Наличие характерных для АИГ симптомов ухудшает прогноз ПБХ и сопровождается более быстрым прогрессированием фиброза. Гистологическая картина «пограничного» гепатита является предиктором прогрессирования ПБХ. Однако крупных продолжительных исследований прогноза при терапии УДХК и кортикостероидами или комбинированной иммуносупрессивной терапии не опубликовано. В большинстве случаев при АИГ на фоне ПБХ назначают кортикостероиды (преднизолон или преднизон). Их эффективность не отличается от таковой при изолированном АИГ. Комбинированная терапия кортикостероидами и азатиоприном реже, чем при изолированном АИГ, сопровождается кумулятивным побочным действием кортикостероидов и при ПБХ с чертами АИГ высокоэффективна.

При возникновении симптомов ПБХ на фоне АИГ.

Учитывая редкость побочного действия и возможность отдаленного благоприятного эффекта, с практической точки зрения дополнение терапии УДХК рационально, особенно у относительно молодых больных, у которых можно ожидать развития дуктопении и билиарного цирроза в недалеком будущем.

Рекомендации

1. Проявления АИГ обнаруживаются приблизительно у 10 % больных ПБХ. В большинстве случаев они возникают одновременно с проявлениями ПБХ, но иногда — спустя годы после того, как диагностирован ПБХ. Для подтверждения сопутствующего АИГ обязательна биопсия. Она показана при непропорционально высоком уровне АлАТ и/или IgG.
2. При ПБХ с характерными для АИГ чертами благоприятное действие оказывает дополняющая УДХК иммуносупрессивная терапия. Она показана при выраженном «пограничном» гепатите. Показания к ней следует оценивать и при умеренном «пограничном» гепатите. Больных необходимо информировать о возможном побочном действии иммуносупрессивной терапии.

Терапия симптомов ПБХ и его внепеченочных проявлений

Как противозудные препараты первой линии при ПБХ широко используют секвестранты желчных кислот, хотя данные в пользу их эффективности ограничены и они плохо переносятся из-за побочного действия (метеоризма и запора). Может облегчить зуд невсасывающаяся ионообменная смола холестирамин. Секвестранты желчных кислот ухудшают всасывание в тонкой кишке других лекарственных средств, в т. ч. УДХК и ОБХК,

поэтому принимаются за 2–4 ч до или через 2–4 ч после них, о чем врачи и фармацевты должны предупреждать пациентов. Новый секвестрант колесевелам часто переносится лучше, но несмотря на сообщения о его благо приятном действии и снижении уровня желчных кислот под его влиянием, недавнее плацебо-контролируемое испытание его эффективность не подтвердило. Полезным препаратом второй линии является рифампицин, действующий, по-видимому, как агонист прегнан-Х-рецептора. Рандомизированные плацебо-контролируемые испытания и данные метаанализов

подтвердили его эффективность при холестатическом зуде. Потенциальное побочное действие рифампицина (гепатотоксичность и гемолиз) требует регулярного контроля показателей сыворотки и крови при его применении. Кроме того, рифампицин влияет на метаболизм витамина К, что может, особенно на фоне желтухи, приводить к увеличению МНО.

Антигистаминные препараты

Иногда оказывают неспецифическое противозудное действие, вероятно, за счет своих седативных свойств. Как самостоятельные противозудные средства они не рекомендуются, но иногда полезны как дополнительные.

Рекомендации

1. Поэтапный подход к терапии зуда. Тяжелый зуд может быть проявлением агрессивного дуктопенического варианта ПБХ, при котором прогноз неблагоприятен. Больных с подобным зудом следует направлять на консультацию в специализированные центры.
2. Исходя из наиболее благоприятного профиля безопасности, как средство первой линии, несмотря на некоторые его недостатки, рекомендуется назначать холестирамин, не упуская из вида профилактику его взаимодействия с другими препаратами, обусловленного анионсвязывающими свойствами.
3. Как антизудный препарат второй линии рекомендуется рифампицин в дозе 150–300 мг/сут с контролем биохимических показателей функции печени через 6 и 12 нед. от начала терапии и с последующим увеличением дозы, учитывая его потенциальную гепатотоксичность, и немедленной отменой, если она проявилась.

Остеопороз

Рекомендации

1. Риск остеопороза следует иметь в виду у всех больных ПБХ.
2. Как часть оценки риска остеопороза следует определять минеральную плотность костей посредством ДРА при постановке диагноза ПБХ и повторять измерение позднее в зависимости от показаний.
3. Дотации кальция и витамина D при ПБХ назначаются в соответствии с местными рекомендациями.
4. Бисфосфонаты — эффективные и безопасные средства при связанном с ПБХ остеопорозе со значительным риском переломов костей. При варикозе пищевода и желудка их применение требует осторожности. Проводить терапию следует соответственно рекомендациям по лечению остеопороза. Бисфосфонаты — производные дифосфоновой кислоты, ингибируют активность остеокластов, снижают резорбцию костной ткани при остеопорозе. Применяют препараты I поколения (клодронат натрия в виде инфузий 300 мг в 5% растворе глюкозы — первые 5 дней, затем в капсулах по 2 капсулы [0,8 г] 3 раза в сутки курсами по 60 дней; алендронат натрия — по 10 мг 1 раз в сутки, длительно, до года, с уменьшением дозы до 5 мг в сутки). Препараты II поколения (памидронат) — вводят по 15–30 мг в виде инфузий, препараты III поколения — ризедронат натрия — по 5 мг в сутки или 35 мг 1 раз в неделю. Рекомендуется прием жирорастворимых витаминов per os: ретинол пальмитат (витамин А) — 25 000–50 000 МЕ в сутки 1–3 раза в неделю короткими курсами (длительное назначение приводит к гепатотоксичности), колекальциферол (витамин D3) — 50 000 МЕ/мл 3 раза в неделю или 100 000 МЕ в/м 1 раз в месяц, витамин К — 5–10 мг в сутки, токоферола ацетат (витамин Е) — 100 мг 2 раза в сутки (длительное назначение может вызвать пелиоз печени).

ПРОГНОЗ

Прогноз зависит от стадии ПБХ: при бессимптомном течении продолжительность жизни достигает 15–20 лет и более, средняя продолжительность жизни у больных с клиническими проявлениями – 8 лет. Средняя продолжительность перехода в IV стадию при ПБЦ составляет для больных с I стадией 25 лет, для больных со II стадией – 20 лет, для больных с III стадией – всего лишь 4 года. Наиболее важными прогностическими факторами при ПБЦ являются содержание билирубина сыворотки крови и показатели шкалы Мэйо:

- у больных с содержанием билирубина в сыворотке 34,2– 102,6 мкмоль/л средняя ожидаемая продолжительность жизни составляет 4,1 года;
- при содержании билирубина в сыворотке 102,6–170,1 мкмоль/л средняя ожидаемая продолжительность жизни составляет 2,1 года;
- у пациентов с показателями билирубина в сыворотке более 170,1 мкмоль/л средняя ожидаемая продолжительность жизни составляет 1,4 года.

При хорошем биохимическом ответе на терапию УДХК выживаемость пациентов превосходит поргностическую, рассчитанную по основной прогностическй модели выживаемости больных с ПБЦ «Мэйо» (зеленая кривая). В свою очередь хорошим биохимическим ответом принято считать нормализацию уровня билирубина - менее 1 мг/дл (либо менее 17 мкмоль/л) в системе Си, уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) - меньше или равен трехкратному лимиту нормы, уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) - меньше или две нормы через год терапии УДХК (Парижские критерии). Что касается Барселонских критериев, то это снижение на 40 % либо нормализация уровня щелочной фосфатазы через год терапии УДХК. Билирубин – это основной прогностический маркер у больных первичным билиарным циррозом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, первичный билиарный холангит – это сложное в плане верифицирования диагноза заболевание, требующее тщательного сбора анамнеза и внимательного осмотра. Врачу необходимо проявлять настороженность у пациентов с неясной этиологией поражения печени и проводить соответствующие обследования, подтверждающие или опровергающие данный диагноз.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hirschfield G.M., Dyson J.K., Alexander G.J.M. et al. (2018) The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. Gut, 0: 1–27.
2. Гастроэнтерология. Национальное руководство / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. –М.: ГЭОТАР Медиа, 2015. – 754 с.
3. Новости Международного гепатологического конгресса EALS2016, Барселона //Информационный бюллетень.-М.-2016.-12
4. Дронова О.Б., Каган И. И., Третьяков А. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: анатомо-эндоскопические и клинко-инструментальные основы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения. М. : БИНОМ, 2014.
5. Циммерман Я.С. Гастроэнтерология [Электронный ресурс] : руководство. - Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970432730.html>. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.
6. Щербинина М. Б. Заболевания печени с холестатическим синдромом, болезни желчного пузыря и урсодезоксихолевая кислота: новые акценты / М. Б. Щербинина // Сучасна гастроентерологія. - 2016. - № 2. - С. 78-86.
7. Морозов В.Г., Хайдарова Л.М., Бунькова Е.Б., Топорнина Л.М., Малова Е.С., Глазкова Е.Я., Жаркова Е.В., Рыбкина А.А. Опыт применения препарата урсодезоксихолевой

кислоты урсодеза у больных первичным билиарным циррозом печени // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2015. №1 (17).