

ПЕРВИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ: КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ И СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ТЕРАПИИ

И. Хлынов, доктор медицинских наук,
М. Чикунова, кандидат медицинских наук
Уральский государственный медицинский университет,
Екатеринбург
E-mail: hlinov.doc@yandex.ru

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) встречается у людей разных национальностей с частотой от 4 до 40 на 100 тыс. населения. Основным морфологическим субстратом заболевания является аутоиммунный негнойный деструктивный холангит, характеризующийся развитием клинко-лабораторного синдрома внутрипеченочного холестаза. Лечение ПБЦ предусматривает обязательное назначение на длительный срок урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) из расчета 13–15 мг/кг в день. Собственный опыт применения УДХК в ретроспективном исследовании демонстрирует необходимость изучения клинической эффективности разных препаратов УДХК в рандомизированных контролируемых проспективных исследованиях.

Ключевые слова: первичный билиарный цирроз, диагностика, лечение.

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) — хронический аутоиммунный негнойный деструктивный холангит, характеризующийся развитием клинко-лабораторного синдрома внутрипеченочного холестаза и прогрессирующим течением с исходом в цирроз печени (ЦП).

Случаи ПБЦ описаны практически во всех странах мира у людей разных национальностей. Частота ПБЦ в разных популяциях колеблется от 4 до 40 на 100 тыс. населения [1–3]. Клинический дебют заболевания в основном приходится на возраст 40–50 лет. Болеют ПБЦ преимущественно женщины.

Имеются определенные риски развития ПБЦ у ближайших родственников. В частности, у 1–6% больных есть родственник с ПБЦ, а у монозиготных близнецов конкордантность по ПБЦ составляет 63% [1–5]. Вместе с тем пока не удалось установить связь ПБЦ с каким-либо аллелем HLA.

Наиболее вероятными факторами, запускающими иммунопатологические реакции при ПБЦ, считаются бактерии, из которых особая роль отводится *Escherichia coli* и *Novosphingobium aromaticivorans*, а также различным вирусам. Активно обсуждается роль факторов внешней среды, лекарственных препаратов, токсичных веществ и др.

В качестве основных факторов патогенеза ПБЦ рассматриваются аутоиммунные реакции, затрагивающие как клеточный, так и гуморальный компоненты иммунной системы. Основной характеристикой гуморальных изменений иммунной системы является образование специфических антимитохондриальных антител (АМА) класса М2 к белкам митохондрий — компоненту Е2 пируватдегидрогеназного комплекса. Указанные специфические антитела выявляются у 90–95% пациентов и являются высокочувствительным маркером ПБЦ.

Известные гуморальные маркеры аутоиммунного процесса при ПБЦ не ограничиваются АМА. У приблизительно 90% больных ПБЦ выявляются anti-Sp100 и anti-gp210, у 30% — не-

специфические антинуклеарные антитела (АНА). Anti-Sp100 и anti-gp210 рекомендуют использовать в качестве маркеров ПБЦ в случае отсутствия АМА класса М2. АНА наиболее часто выявляются при синдроме перекреста ПБЦ с аутоиммунным гепатитом.

Специфической характеристикой изменений клеточно-го звена иммунитета у больных ПБЦ является значительное увеличение концентрации CD4 PDC-E2-специфических Т-лимфоцитов и CD8 PDC-E2-специфических Т-лимфоцитов в печени и региональных лимфатических узлах по сравнению с таковой в крови.

Клинически ПБЦ в основном проявляется симптомами внутрипеченочного холестаза. В частности, к симптомам ПБЦ, связанным с ретенцией субстанций, содержащихся в желчи, относятся кожный зуд, плейохромия мочи, ксантомы (в том числе туберозные), ксантелазмы, ксантомная нейропатия. Симптомы дефицита желчи в кишечнике — ахоличный стул, нарушение всасывания жиров (абдоминальный дискомфорт, диарея, стеаторея, похудание), мальабсорбция витаминов А, D, Е, К с соответствующими клиническими проявлениями. В число симптомов, обусловленных замедлением тока желчи, входят возможные клинические стигмы холелитиаза, встречающегося у 30% больных ПБЦ. В клинической картине присутствуют также ряд симптомов, природа которых не объяснена до настоящего времени: гиперпигментация кожных покровов, брадикардия, гипотония, лекарственная непереносимость.

Важной характеристикой клинической картины ПБЦ у значительной части больных может быть ассоциация ПБЦ с другими аутоиммунными заболеваниями, в частности с аутоиммунным тиреоидитом, ревматоидным артритом, синдромом Шегрена, склеродермией, полимиозитом, саркоидозом, целиакией, язвенным колитом, болезнью Крона и рядом других.

При классическом варианте течения в клинической картине ПБЦ выделяют 4 стадии: бессимптомную, стадии кожного зуда, желтухи, терминальную.

Изучение естественного течения заболевания показывает, что у больных, не получавших медикаментозной терапии, ПБЦ прогрессирует с I и II гистологической стадии до ЦП за период около 4–6 лет [6, 7]. У 20% пациентов, получающих эффективную терапию, гистологические признаки прогрессирования заболевания отсутствуют в течение минимум 4–10 лет [6]. Важно, что при старте терапии на ранних стадиях (I–II) выживаемость больных ПБЦ не отличается от таковой в общей популяции [8].

Наиболее специфичными биохимическими маркерами ПБЦ являются показатели синдрома холестаза: повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП). Диагностические маркеры холестаза — уровень ЩФ в 1,5 раза выше верхней границы нормы (ВГН) и уровень ГГТП в 3 раза выше ВГН. В подавляющем большинстве случаев биохимические изменения при ПБЦ дополняются синдромом цитолиза гепатоцитов (повышение активности аланин- и аспартатаминотрансферазы — АСТ), а при формировании ЦП — синдромом печеночно-клеточной недостаточности (снижение концентрации в сыворотке крови альбумина и активности холинэстеразы).

Ежегодный контроль биохимических критериев ПБЦ — наиболее рациональная и признанная международными соглашениями оценка эффективности лечения. Биохимическим ответом на терапию больных ПБЦ урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) предлагается считать в соответствии с

Парижскими критериями уровень билирубина в сыворотке крови <17 мкмоль/л, уровень ЩФ — <3 ВГН и уровень АСТ — <2 ВГН либо в соответствии с Барселонскими критериями — достижение нормального уровня ЩФ или его снижение на 40% от исходного.

Морфологическая классификация выделяет следующие стадии ПБЦ: негнойный деструктивный холангит; пролиферацию желчных канальцев и перидуктальный фиброз; распространенный фиброз; истинный ЦП [9]. На I стадии воспаление ограничено областью портальных трактов, на II отмечается снижение количества нормальных желчных протоков, а воспалительный процесс распространяется за пределы портальных трактов. На III стадии формирующиеся фиброзные изменения сближают портальные триады, а на IV наблюдается типичная гистологическая картина ЦП. У пациента могут быть признаки всех 4 стадий одновременно, и тогда ставят диагноз наиболее тяжелой из них.

Основные критерии диагностики ПБЦ в соответствии с Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению холестаза, предложенными Российским обществом по изучению печени в 2013 г., — повышение уровня ЩФ и наличие АМА в диагностическом титре $\geq 1:40$ или АМА класса М2. В этом случае биопсия печени не обязательна, но она позволяет оценить активность и стадию заболевания. При отсутствии специфичных антител биопсия печени необходима для постановки диагноза ПБЦ. АМА-позитивные больные с нормальным уровнем печеночных проб должны наблюдаться ежегодно с исследованием биохимических маркеров холестаза [10].

Лечение пациентов с ПБЦ в соответствии с Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению холестаза, предложенными Российским обществом по изучению печени в 2013 г., предусматривает назначение на длительное время УДХК из расчета 13–15 мг/кг в день. При неполном биохимическом ответе на терапию УДХК у больных с I–III стадиями заболевания следует рассмотреть возможность комбинации УДХК и будесонида (6–9 мг в день). Трансплантация печени необходима при декомпенсации заболевания, когда уровень билирубина >103 мкмоль/л, или при риске наступления смерти в течение 1 года вследствие резистентного асцита и спонтанного бактериального перитонита, рецидивирующих кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода, энцефалопатии, а также других прогностически неблагоприятных состояний [10].

Нами проведено ретроспективное исследование с целью изучения эффективности и безопасности применения УДХК у больных ПБЦ. Изучена первичная медицинская документация 49 больных с подтвержденным диагнозом ПБЦ. Все больные — женщины в возрасте от 37 до 54 лет. У всех больных основной жалобой был зуд кожи, в крови выявлялись АМА и при биохимическом исследовании фиксировался синдром холестаза. Пункционная биопсия печени проведена у 23 (46,9%) больных. У 3 (13%) выявлена II гистологическая стадия ПБЦ, у 14 (60,9%) — III, а у 6 (26,1%) — IV.

Всем пациенткам на старте терапии назначена УДХК (Урсофальк®) в дозе 12–15 мг/кг в день. Выбор препарата был обоснован тем, что Урсофальк® — референтный препарат группы УДХК и есть возможность обеспечения им в рамках государственной программы Дополнительного лекарственного обеспечения. Из 49 пациенток у 41 (83,7%) отмечен клинический ответ на терапию в виде ослабления зуда, а биохимический ответ в соответствии с Парижскими критериями установлен у 44 (89,8%) больных. Побочных эффектов, из-за которых потребовалось бы отменить препарат, не наблюдалось.

Урсодексихолевая кислота
Урсофальк®

**Золотой стандарт
в лечении холестатических
заболеваний печени**



**Мы превращаем надежду
в эффективную терапию**

- Улучшает симптоматику
- Замедляет прогрессирование
- Защищает от осложнений
- Увеличивает продолжительность жизни



Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
D-79041 Freiburg
Germany

ООО «Доктор Фальк Фарма»
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5
Тел./факс: +7 (495) 933-9904
e-mail: info@drfalkpharma.net, http://www.drfalkpharma.ru

Интересные результаты получены при дополнительном анализе эффективности терапии препаратами УДХК разных производителей. Группа из 44 пациенток с зарегистрированным биохимическим ответом была переведена на препарат УДХК под другим брендом другого производителя (в нашем исследовании – УДХК1). Перевод был осуществлен в силу объективных обстоятельств, связанных с обеспечением препаратом. Результатом перевода пациенток с препарата Урсофальк® на УДХК1 после 3 мес терапии стало отклонение от биохимической ремиссии, определяемой по Парижским критериям, у 6 (13,6%) из 44 больных. У 1 больной произошло обострение псориаза и еще у 1 развился токсико-аллергический дерматит, что потребовало отмены препарата УДХК1.

В дальнейшем пациенток с клиническими и биохимическими признаками ответа на УДХК1 в силу ряда причин потребовалось перевести на другой препарат УДХК (в нашем исследовании – УДХК2), не зарегистрированный под этим брендом. Переход с УДХК1 на УДХК2 показал, что из 36 пациенток у 8 (22,2%) в течение 3 мес в соответствии с Парижскими критериями утрачена биохимическая ремиссия.

Очевидно, что ретроспективное исследование имеет определенный и ограниченный уровень аргументации с точки зрения медицины, основанной на доказательствах. Однако приведенные результаты показывают, что часто возникающие дискуссии о разной клинической эффективности препаратов УДХК вполне обоснованны. Безусловно, для обоснования замены референтного препарата (в частности, Урсофальк®) на другие препараты данной группы необходимы рандомизированные контролируемые проспективные исследования.

ПБЦ – заболевание, встречающееся в практике гастроэнтеролога и терапевта с определенной частотой и имеющее при отсутствии лечения неблагоприятный прогноз. Критерии диагностики ПБЦ определены и доступны в реальной клинической практике. В национальных стандартах по ведению больных данной категории выделены стандарты терапии ПБЦ, в частности обязательный прием УДХК. Вместе с тем необходимо изучение не только биоэквивалентности, но и клинической эквивалентности разных препаратов УДХК при терапии заболеваний печени и, в частности, ПБЦ.

Литература

1. Parikh-Patel A., Gold E., Worman H. et al. Risk factors for primary biliary cirrhosis in a cohort of patients from the United States // *Hepatology*. – 2001; 33: 16–21.
2. Howel D., Fischbacher C., Bhopal R. et al. An exploratory population-based case-control study of primary biliary cirrhosis // *Hepatology*. – 2000; 31: 1055–60.
3. Sood S., Gow P., Christie J. et al. Epidemiology of primary biliary cirrhosis in Victoria, Australia: high prevalence in migrant populations // *Gastroenterology*. – 2004; 127: 470–5.
4. Bittencourt P., Farias A., Abrantes-Lemos C. et al. Prevalence of immune disturbances and chronic liver disease in family members of patients with primary biliary cirrhosis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004; 19: 873–8.
5. Selmi C., Mayo M., Bach N. et al. Primary biliary cirrhosis in monozygotic and dizygotic twins: genetics, epigenetics, and environment // *Gastroenterology*. – 2004; 127: 485–92.
6. Locke G. III, Therneau T., Ludwig J. et al. Time course of histological progression in primary biliary cirrhosis // *Hepatology*. – 1996; 23: 52–6.
7. Corpechot C., Carrat F., Bonnard A. et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis // *Hepatology*. – 2000; 32: 1196–9.
8. Corpechot C., Carrat F., Bahr A. et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis // *Gastroenterology*. – 2005; 128: 297–303.
9. Scheuer P. Primary biliary cirrhosis // *Proc. R. Soc. Med.* – 1967; 60: 1257–60.
10. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению холестаза. 2013; 37 с. [Электронный ресурс]. URL : <http://www.rsis.ru> (дата обращения: 14.12.2014)

PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS: DIAGNOSTIC CRITERIA AND THE AUTHORS' EXPERIENCE WITH THERAPY

*I. Khlynov, MD; M. Chikunova, Candidate of Medical Sciences
Ural State Medical University, Yekaterinburg*

The incidence rate of primary biliary cirrhosis (PBC) is 4 to 40 per 100,000 in people of different ethnicities. The basic morphological substrate of the disease is autoimmune nonpurulent destructive cholangitis characterized by the development of clinical and laboratory intrahepatic cholestasis. The treatment of PBC involves mandatory long use of ursodeoxycholic acid (UDCA) in a dose of 13–15 mg/kg/day. The authors' experience with UDCA in the retrospective investigation demonstrates it necessary to study the clinical efficacy of its preparations in randomized controlled prospective trials.

Key words: primary biliary cirrhosis, diagnosis, treatment.

Дорогие коллеги!

Предлагаем вашему вниманию научно-практический журнал

«Спортивная медицина: наука и практика» – первое и единственное в России специализированное издание, освещающее проблемы спортивной медицины. Журнал включен ВАК в перечень российских рецензируемых научных журналов.

Цель журнала – информирование спортивных врачей сборных команд и клубов, врачебно-спортивных диспансеров, фармакологов, кардиологов, травматологов, психологов, физиотерапевтов, специалистов в области функциональной диагностики и т.д. об отечественном и зарубежном опыте, научных достижениях в сфере спортивной медицины, антидопинговом обеспечении спорта и реабилитационных программах для спортсменов.

Главный редактор журнала – Е.Е. Аччасов, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, заведующий кафедрой лечебной физкультуры и спортивной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Оформить **подписку на журнал** «Спортивная медицина: наука и практика» можно:

- по каталогу «Пресса России» (индекс – 90998)
- в редакции (e-mail: podpiska@rusvrach.ru)

Дополнительная информация – на сайтах: www.rusvrach.ru; <http://спорт-мед.рф/>

