



Первичный билиарный холангит в эпоху урсодезоксихолевой кислоты: достижения и проблемы терапии

Е.В. Винницкая¹, К.Г. Абсандзе¹, Е.В. Архипова¹, А.Н. Иванов², Е.С. Сбикина¹, Ю.Г. Сандлер¹

¹ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

² ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Цель обзора: обобщить текущие знания об этиопатогенезе и клинические особенности первичного билиарного холангита (ПБХ), осветить актуальные вопросы диагностики, лечения и стратификации рисков у пациентов с ПБХ.

Основные положения. ПБХ (ранее — первичный билиарный цирроз) — хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание, при котором первоначально поражаются холангиоциты междольковых желчных протоков. ПБХ наблюдается в первую очередь у женщин среднего возраста. Без лечения ПБХ обычно прогрессирует до цирроза печени и печеночной недостаточности. Инициация и прогрессирование ПБХ — многофакторный процесс с влиянием на генетический, эпигенетический, иммунологический статус пациента различных факторов окружающей среды. Ранняя диагностика ПБХ значительно улучшилась благодаря выявлению классических серологических маркеров — антимитохондриальных антител. В 1980-х годах ПБХ был ведущим показанием для трансплантации печени.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в настоящее время является препаратом первой линии, большинство пациентов с ПБХ на фоне терапии имеют нормальную продолжительность жизни. Однако 1 из 3 пациентов не отвечает на лечение УДХК, поэтому клинически важна оценка биохимического ответа через год от начала терапии.

Заключение. Ранняя диагностика и стратификация пациентов с ПБХ низкого и высокого риска резистентности к терапии УДХК имеют большое клиническое значение для индивидуального подхода к лечению и определения необходимости дополнительной медикаментозной терапии.

Ключевые слова: первичный билиарный холангит, первичный билиарный цирроз, антимитохондриальные антитела, биопсия печени, урсодезоксихолевая кислота.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Винницкая Е.В., Абсандзе К.Г., Архипова Е.В., Иванов А.Н., Сбикина Е.С., Сандлер Ю.Г. Первичный билиарный холангит в эпоху урсодезоксихолевой кислоты: достижения и проблемы терапии // Доктор.Ру. 2019. № 3 (158). С. 33–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-33-39

Primary Biliary Cholangitis and Ursodeoxycholic Acid: Therapy Progress and Challenges

E.V. Vinnitskaya¹, K.G. Absandze¹, E.V. Arkhipova¹, A.N. Ivanov², E.S. Sbkina¹, Yu.G. Sandler¹

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Centre of Moscow Department of Public Health; 86 Shosse Entuziastov, Moscow, Russian Federation 111123

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Public Health of Russia (Sechenov University); 8-2 Trubetskaya Str., Moscow, Russian Federation 119991

Objective of the Review: To summarise available information about the aetiopathogenesis and clinical features of primary biliary cholangitis (PBC); to address topical issues of diagnostics, treatment and risk stratification in patients with PBC.

Key Points: PBC (formerly known as primary biliary cirrhosis) is a chronic inflammatory autoimmune condition primarily affecting cholangiocytes in interlobular bile ducts. PBC is most common for middle-age women. If untreated PBC progresses to hepatic cirrhosis and hepatic failure. PBC onset and progression are a multiple-factor process where various environmental factors impact genetic, epigenetic, immunologic status of the patient. Early PBC diagnostics has improved significantly due to identification of standard serological markers — antimicrobial antibodies. In 1980s PBC was a primary indication for liver transplantation.

Currently ursodeoxycholic acid (UDCA) is the first line drug; the majority of patients with PBC treated with UDCA have normal life span. However 1 out of 3 patients does not respond to the UDCA therapy, therefore it is clinically important to assess response with biochemical tests after one year of the therapy.

Conclusion: Early diagnostics and stratification of PBC patients with low and high risk of UDCA therapy tolerance are clinically significant for an individual approach to treatment and assessment of the need in additional drug therapy.

Keywords: primary biliary cholangitis, primary biliary cirrhosis, antimicrobial antibodies, liver biopsy, ursodeoxycholic acid.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Vinnitskaya E.V., Absandze K.G., Arkhipova E.V., Ivanov A.N., Sbkina E.S., Sandler Yu.G. Primary Biliary Cholangitis and Ursodeoxycholic Acid: Therapy Progress and Challenges. Doctor.Ru. 2019; 3(158): 33–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-33-39

Абсандзе Кетован Гелаевна — аспирант научно-исследовательского отдела гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ». 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86. E-mail: e.vinnitskaya@mknc.ru

Архипова Елена Владимировна — клинический ординатор ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ». 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86. E-mail: e.vinnitskaya@mknc.ru
(Окончание на с. 34.)



Первичный билиарный холангит (ПБХ) — хроническое, медленно прогрессирующее холестатическое заболевание печени аутоиммунной природы, характеризующееся негнойным деструктивным холангитом с поражением в первую очередь внутридольковых и септальных желчных протоков, приводящее при естественном течении к билиарному циррозу печени.

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Одним из самых ранних упоминаний о билиарном циррозе принято считать наблюдение итальянского врача и патологоанатома Джованни Морганьи в 1761 г., описавшего плотную зеленую печень при длительно протекавшей многолетней желтухе. В 1851 г. английские врачи Т. Аддисон and В. Галл впервые описали 5 случаев болезни, клинически проявлявшейся ксантомами и ксантелазмами, и сделали выводы о причастности печени к развитию заболевания, обозначив синдром как необструктивный билиарный цирроз, позднее он получил название синдрома Аддисона — Галла [1].

В дальнейшем предлагались различные номенклатурные названия, такие как гипертрофический цирроз печени с хронической желтухой [2], подострый холангит [3], интерстициальный хронический гепатит с гипертрофией печени, холангиолитический гепатит и цирроз, ксантоматозный билиарный цирроз [4], перихолангиолитический билиарный цирроз, хронический негнойный деструктивный холангит [5].

Спустя столетие, в 1950 г., был принят к широкому применению термин «первичный билиарный цирроз», предложенный Е.Х. Ареном и соавт. [6].

Уже в 1959 г. Шейла Шерлок выступала против этого термина, поскольку у многих пациентов не было цирроза [7].

К середине 1960-х гг. сформировались теории об участии иммунной системы в развитии заболевания. В дальнейшем серия работ Д. Дониак, Ш. Шерлок и соавт. позволила утвердить идею аутоиммунных реакций как важных звеньев патогенеза; начался поиск специфических антител [8, 9].

В 1967 г. была доказана роль антимитохондриальных антител (АМА) [10], позднее, в 1988 г., выявлены АМА М2, а в 1989 г. — субтипы Е2 [11].

Прогноз выживаемости пациентов значительно улучшился после того, как в 80-х годах прошлого столетия начали применять урсодезоксихолевую кислоту (УДХК). Термин «первичный билиарный цирроз» постоянно подвергался критике в связи с неточностью и неправильным отражением сути, предпринимались попытки его переосмысления [5].

Предложение о смене названия первичного билиарного цирроза на первичный билиарный холангит было одобрено Советом управляющих Европейской ассоциацией по изучению болезней печени в ноябре 2014 г., Советом управляющих Американской ассоциацией по изучению печени в апреле 2015 г. и Советом управляющих Американской гастроэнтерологической ассоциации в июле 2015 г.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

В последние годы отмечается тенденция к увеличению заболеваемости и распространенности ПБХ [12–14]. Вероятно, этот рост вызван повышением точности диагностики, появлением новых методов лабораторного скрининга, формированием больших баз данных благодаря развитости системы здравоохранения некоторых стран и доступности медицинского обслуживания в отдельных регионах.

По данным многочисленных исследований, ПБХ встречается преимущественно среди женщин. Результаты исследований показывают, что по всему миру примерно 1 из 1000 женщин старше 40 лет имеет ПБХ [12]. Соотношение женщин и мужчин варьируется, в среднем оно составляет 10 : 1. Распространенность и заболеваемость ПБХ имеют неравномерное распределение по всему миру. Заболеваемость ПБХ колеблется от 0,33 до 5,8 на 100 000 жителей в год, а коэффициент распространенности варьирует от 1,91 до 40,2 на 100 000 жителей [13]. Среди населения стран Европы средняя заболеваемость ПБХ составляет 1–2 на 100 000 человек в год, в странах Азии более низкие показатели заболеваемости и распространенности, чем в западных странах [15–17].

Данные по распространенности и заболеваемости ПБХ в Российской Федерации в настоящий момент отсутствуют.

Следует отметить, что эпидемиологические исследования могут представлять собой только верхушку айсберга, поскольку имеются сведения, что АМА-позитивные люди без заболевания печени встречаются в два раза чаще, чем АМА-позитивные с заболеванием печени [16].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

ПБХ считается многофакторным заболеванием. В последнее время ведущую роль в возникновении ПБХ отводят взаимодействию генетических и эпигенетических факторов риска с экологическими триггерами, приводящему к иммуноопосредованному повреждению желчных протоков с последующим развитием холестаза, дуктопении. Все это в итоге вызывает фиброз и цирроз печени.

В пользу аутоиммунного генеза ПБХ свидетельствует ряд фактов. Основной комплекс гистосовместимости человека HLA вовлечен в патогенетические механизмы ПБХ, как и при многих других аутоиммунных заболеваниях. Для классических генов HLA наиболее сильная связь выявлена с DRB*08 [17]. Широкомасштабные исследования генома (GWAS) ПБХ находят самую сильную связь с однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) в области HLA [18].

ПБХ часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями, включая синдром Шегрена и хронический тиреозит [19, 20]; специфические АМА обнаруживаются в сыворотке более 90% пациентов с ПБХ и почти не выявляются у лиц без ПБХ [21, 22]. Кроме того, эпидемиологические данные указывают на увеличение распространенности ПБХ среди родственников первой линии, а также братьев и сестер. Индекс конкордантности у монозиготных близнецов

Винницкая Елена Владимировна — д. м. н., руководитель научно-исследовательского отдела гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ». 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86. E-mail: e.vinnitskaya@mknc.ru

Иванов Антон Николаевич — студент лечебного факультета 5-го курса ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: anton-ivanov96@yandex.ru

Сандлер Юлия Григорьевна — к. м. н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ». 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86. eLIBRARY.RU SPIN: 2508-8056. E-mail: y.sandler@mknc.ru

Сбикина Евгения Сергеевна — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ». 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86. E-mail: esbikina@gmail.com (Окончание. Начало см. на с. 33.)

составляет 63% — он один из самых высоких среди таких у прочих аутоиммунных заболеваний [23]. Наконец, при гистологическом исследовании плотные инфильтраты, состоящие из Т- и В-лимфоцитов, обнаруживаются вблизи пораженных внутрипеченочных желчных протоков [24].

Однако последние исследования выявили специфические генетически опосредованные предпосылки развития ПБХ. Как выяснилось, взаимодействие между генетикой и факторами окружающей среды является более сложным, чем казалось раньше. Например, были найдены специфические экологические факторы, которые могут приводить к потере толерантности к пируватдегидрогеназному комплексу (ПДК-Е2). Они представляют собой ксенобиотики, которые могут либо имитировать, либо модифицировать липоевую кислоту. К ним относятся 2-октиновая кислота и 6,8-бис-ацетилтиоктановая кислота (метаболит ацетаминофена), часто используемые при производстве косметики. АМА-положительная сыворотка от пациентов с ПБХ выражено перекрестно реагирует с этими ксенобиотиками [25, 26].

Патогенетические механизмы ПБХ в настоящий момент остаются не полностью изученными. ПБХ является хроническим холестатическим аутоиммунным заболеванием, поражающим эпителиальные клетки внутрипеченочных желчных протоков. Его «визитная карточка» — выявляемые в крови специфичные АМА, а также характерная гистологическая картина поражения желчных протоков [27].

Морфологически ПБХ характеризуется как хронический деструктивный холангит с образованием гранулем в печени, а дегенерация и некроз холангиоцитов вызывают деструктивные изменения и приводят к исчезновению внутрипеченочных желчных протоков малого или среднего размера [28].

АМА представляют собой специфические для данной патологии аутоантитела, обнаруживающиеся среди всех трех классов иммуноглобулинов, синтезирующиеся плазмочитами, которые могут проходить через эпителий желчных протоков и нарушать митохондриальную функцию холангиоцитов [29]. Это происходит путем повреждения молекул липоевой кислоты, присутствующей на 2-оксо-кислых дегидрогеназных комплексах, расположенных на внутренней мембране митохондрий [29]. Кроме потери гуморальной толерантности наблюдается повышение уровня аутореактивного кластера дифференцировки: CD4+, CD8+, ПДК-Е2-специфических Т-клеток в печени [29]. Под действием триггерных факторов происходит активация иммунных клеток (включая макрофаги), воздействующих на Т-лимфоциты, которые продуцируют ФНО- α , индуцирующий старение и апоптоз холангиоцитов, а также ИФН- γ , стимулирующий дальнейшее образование цитотоксических Т-лимфоцитов, и ИЛ-4, способствующий активации В-клеток и дальнейшей продукции антител, специфичных для ПДК-Е2.

Одним из возможных патофизиологических механизмов патогенеза ПБХ является гипотеза желчного бикарбонатного (HCO_3^-) зонтика, базирующаяся на данных экспериментальных, клинических и генетических исследований, в основе которой лежит положение о том, что холангиоциты (и гепатоциты) создают защитный апикальный щелочной барьер, стабилизирующий гликокаликс, путем секреции бикарбоната (HCO_3^-) в просвет желчного протока. Этот щелочной барьер сохраняет соли желчных кислот (ЖК) в их полярном, непроницаемом для мембраны состоянии [30, 31].

Желчная секреция при ПБХ нарушается в связи с возникающими дефектами в работе переносчиков и каналов, расположенных на апикальной и базолатеральной мембране холан-

гиоцитов, задействованных в образовании HCO_3^- . Неисправный апикальный бикарбонатный (HCO_3^-)-секреторный аппарат ослабляет щелочной барьер, что приводит к частичному протонированию глицин-конъюгированных (рКа 4) вместо таурин-конъюгированных (рКа 1-2) желчных солей, в результате чего образующиеся глицин-конъюгированные ЖК становятся аполярными и приобретают способность пересекать мембрану холангиоцитов независимо от активности транспортеров солей желчи, тем самым индуцируя апоптоз в холангиоцитах [32].

Разрушающиеся клетки желчных протоков секретируют медиаторы, воздействующие на синусоидальные клетки, среди которых выделяют клетки Ито (звездчатые) — основные клетки, синтезирующие экстрацеллюлярный матрикс в поврежденной печени [33]. В здоровой ткани печени звездчатые клетки находятся в пространстве Диссе и являются основным депо витамина А, участвуют в регуляции фиброгенеза. В результате прогрессирующего хронического повреждения клетки Ито активируются, дифференцируются в миофибробластоподобные клетки, приобретая сократительные, провоспалительные и профибротические свойства [34]. В последующем это приводит к нарушению взаимодействия фибротических и антифибротических механизмов, избыточному синтезу экстрацеллюлярного матрикса и формированию фиброза печени.

ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ХОЛАНГИТА

Диагноз основан на сочетании клинических симптомов, биохимической картины холестаза, сохраняющейся более шести месяцев, и наличии в сыворотке АМА. Ряд антинуклеарных антител (АНА) связаны с ПБХ, из них специфичны для заболевания $\text{gp}210$, $\text{sp}100$, которые необходимо определять в случае отрицательных АМА. Всем пациентам с холестазом и отрицательными АМА следует проводить магнитно-резонансную холангиопанкреатографию. Биопсия печени должна выполняться, когда описанные выше диагностические мероприятия не выявили причину хронического внутрипеченочного холестаза. Биопсия адекватного качества должна содержать не менее 11 порталных полей [14, 34, 35]. Диагноз ПБХ может быть установлен, когда имеются два из следующих трех критериев:

1. биохимические данные холестаза, а именно повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ);
2. наличие АМА- или АНА-специфических антител ($\text{sp}100$, $\text{gp}210$);
3. гистологические признаки невоспалительного деструктивного холангита и разрушения междольковых желчных протоков (уровень доказательства III, сила рекомендаций 1) [14, 34, 35].

ПБХ следует подозревать у всех пациентов с персистирующим синдромом холестаза и такими симптомами, как кожный зуд и усталость (табл. 1).

И еще немаловажное положение: наличие изолированного повышения титра АМА недостаточно для диагностики ПБХ. Европейская ассоциация по изучению болезней печени рекомендует пациентам с нормальными биохимическими показателями цитолиза и холестаза и позитивными АМА ежегодное наблюдение с биохимической оценкой (уровень доказательства III, сила рекомендаций 1).

Более 60% больных при постановке диагноза не имеют клинических проявлений заболевания. Типичные проявления ПБХ:

- усталость;
- кожный зуд;

Рекомендации Европейской ассоциации по изучению болезней печени (2017)
по диагностике первичного билиарного холангита [14]

Рекомендации	Уровень доказательства	Сила рекомендаций
Подробный сбор анамнеза и физикальный осмотр пациентов с синдромом холестаза	III	1
Ультразвуковое исследование (УЗИ) должно быть первым неинвазивным методом для дифференцировки внутри- и внепеченочного холестаза	III	1
Магнитно-резонансная холангиопанкреатография должна быть использована у всех пациентов с неуточненным холестазом. ЭндоУЗИ может стать альтернативным методом для оценки холестатического заболевания	III	1
Рассмотреть возможность проведения биопсии печени у пациентов с отрицательными серологическими маркерами при продолжающемся необъяснимом холестазе	III	1
Рассмотреть возможность генетического тестирования на наследственные холестатические синдромы у клинически соответствующих больных	III	1

- остеопороз;
- ксантелазма, ксантомы;
- дефицит витаминов А, D, E, K;
- инфекции мочевых путей;
- портальная гипертензия;
- гепатоцеллюлярная карцинома.

ПБХ часто ассоциируется с другими аутоиммунными синдромами: тиреоидитом Хашимото и болезнью Грейвса, ксерофтальмией, синдромом Шегрена, CREST-синдромом, синдромом Рейно, ревматоидным артритом, целиакией, почечным канальцевым ацидозом. Около 20–40% пациентов имеют одно или несколько из этих сопутствующих заболеваний. Наиболее частыми являются заболевания щитовидной железы и синдром Шегрена.

ПБХ даже при лечении может оставаться прогрессирующим заболеванием, поэтому у всех больных необходимо оценивать риск прогрессирования болезни до начала терапии, а также через год лечения УДХК с определением потенциальной потребности в применении дополнительных методов (табл. 2).

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ХОЛАНГИТА

В 70-х годах прошлого века была впервые предложена терапия ПБХ с применением естественных ЖК, в частности УДХК.

Предпосылкой терапевтического подхода к лечению холестаза с использованием УДХ послужило предположение о патогенетическом токсическом влиянии ЖК при холестазе, которое может быть минимизировано заменой их на менее токсичные, что окажет гепатопротективный эффект, замедляя прогрессирование заболевания.

Урсодезоксихолевая кислота

До последнего времени единственным лекарственным препаратом, используемым в лечении ПБХ, являлась УДХК. УДХК в дозе 13–15 мг/кг в сутки — препарат первой линии во всех случаях ПБХ и обычно применяется всю жизнь (уровень доказательства I, сила рекомендаций 1) [14].

УДХК — третичная ЖК, синтезируется из 7-кетолитохоловой кислоты, образующейся в результате бактериально-го окисления хенодесоксихолевой кислоты. В силу своей

Рекомендации по стратификации рисков прогрессирования первичного билиарного холангита [14]

Рекомендации	Уровень доказательства	Сила рекомендаций
Определение групп пациентов, имеющих высокий риск осложнений, цирроз печени с неадекватным биохимическим ответом на терапию	II-2	1
Активное определение таких сильных факторов риска неадекватного биохимического ответа, как ранний возраст (< 45 лет) и продвинутая стадия заболевания	III	1
Оценка у всех пациентов стадии заболевания с использованием комбинации неинвазивных тестов (эластографии, определения уровней билирубина, ЩФ, АСТ, альбумина, количества тромбоцитов) в начале исследования и во время наблюдения	III	1
Повышение уровней общего билирубина и ЩФ может рассматриваться как суррогатный маркер исхода у пациентов с ПБХ. Рутинные биохимические и гематологические показатели крови помогают в стратификации индивидуального риска прогрессирования ПБХ	II-2	1
Выживаемость пациентов на ранней стадии с уровнем ЩФ < 1,5 ВГН и нормальным содержанием билирубина без трансплантации печени через год от начала терапии урсодезоксихолевой кислотой не отличается от таковой в контрольной здоровой популяции	III	1

Примечание. Здесь и в таблице 3: АСТ — аспартатаминотрансфераза, ВГН — верхняя граница нормы, ПБХ — первичный билиарный холангит, ЩФ — щелочная фосфатаза.

высокой гидрофильности и слабого мицеллообразования УДХК практически не токсична. Около 50–70% препарата выводится с желчью в виде литохолевой кислоты, до которой УДХК расщепляется и дегидроокислизируется в кишечнике. УДХК воздействует на основные звенья патогенеза ПБХ по нескольким направлениям [36, 37].

Первое — защищает холангиоциты от токсического воздействия гидрофобных ЖК:

- за счет вытеснения пула токсичных гидрофобных ЖК при помощи конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке;
- за счет стимуляции экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Са-зависимой а-протеинкиназы, что приводит к уменьшению концентрации гидрофобных ЖК;
- за счет усиления билиарной секреции с целью предотвращения задержки в гепатоцитах гидрофобных ЖК и других токсических веществ.

Второе — обладает антиапоптотическим эффектом (снижение концентрации ионизированного кальция в клетках, предотвращающее выход цитохрома С из митохондрий и блокирующее активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов) [37].

Третье — оказывает иммуномодулирующий эффект: уменьшает экспрессию молекул HLA 1-го класса на гепатоцитах и HLA 2-го класса на холангиоцитах, продукцию провоспалительных цитокинов, взаимодействие с ядерными рецепторами глюкокортикоидов [36].

УДХК имеет химическое и структурное сходство со стероидными гормонами и может взаимодействовать с ядерными рецепторами глюкокортикоидов, влияя на их активность, имитируя в какой-то мере действие глюкокортикоидных гормонов [36]. Ядерные рецепторы стероидов представляют собой активируемые лигандом транскрипционные факторы и играют важную роль в целом ряде физиологических процессов, включая реакции на гормоны и апоптоз. Доказано, что УДХК может подавлять зависимую от нуклеарного фактора κВ транскрипцию. Эти данные объясняют клинические наблюдения, в которых внезапное прекращение поступления УДХК приводило к результатам, сходным с синдромом отмены стероидных гормонов с повышением уровня сывороточного билирубина и активности трансаминаз, а при повторном назначении УДХК — к исчезновению этих явлений [37].

В реальной клинической практике нередко наблюдается неполный ответ на проводимую терапию препаратами УДХК, около трети пациентов не отвечают адекватно на терапию [14].

Разработан целый ряд критериев оптимального ответа на лечение УДХК. Наиболее широко известны Барселонские и Парижские критерии, а также ряд других (табл. 3).

По нашим данным наблюдения за пациентами с ПБХ, проведенного в Московском клиническом научно-практическом центре им А.С. Логинова в 2017–2018 гг., из 247 больных, получавших УДХК, у 47% не был достигнут полный клинический ответ ни по Торонтовским, ни по Парижским критериям II.

Ограниченная эффективность УДХК у трети больных ПБХ требует разработки новых терапевтических подходов.

В настоящее время проводится целый ряд клинических исследований препаратов. Наиболее изучены лекарственные средства, действие которых направлено на снижение токсического воздействия ЖК, ограничение холестатического повреждения печени при ПБХ. По механизму действия выделяют препараты:

- способствующие увеличению скорости выведения желчи (УДХК и поУДХК);
- подавляющие скорость синтеза ЖК: агонисты фарнезодного X-рецептора (farnesoid X-activated receptor, FXR) — 21-обетихолева кислота (21-ОК);
- ингибирующие обратный захват ЖК в кишечнике (Ileal bile acid transporter, IBAT).

Несмотря на то что ЖК не являются основными иницирующими факторами в патогенезе ПСХ, их воздействие может способствовать прогрессированию болезни и наоборот: снижение повреждающего влияния ЖК приводит к положительным результатам [38].

Апикальная поверхность гепатоцита, в норме резистентная к токсическому, детергентному воздействию ЖК, может терять эти свойства под влиянием иммуноопосредованных воздействий.

Потенциальным повреждающим эффектом могут обладать такие элементы желчи, как холестеролы, цитокины, измененные липиды и протеины.

С другой стороны, снижение резистентности мембран или разрушение пластинки, объединяющей эпителиальные клетки, способно повысить чувствительность к повреждаю-

Таблица 3

Критерии оценки ответа на терапию урсодезоксихолевой кислотой [14]

Критерии	Время (месяцы)	Недостаточный ответ на терапию
Барселонские	12	Снижение уровня ЩФ ≤ 40% и ЩФ ≥ 1 ВГН
Парижские I	12	ЩФ ≥ 3 ВГН, или АСТ ≥ 2 ВГН, или билирубин > 1 мг/дл
Роттердамские	12	Билирубин ≥ 1 ВГН и/или альбумин < 1 ВГН
Торонтовские	24	ЩФ > 1,67 ВГН
Парижские II	12	ЩФ ≥ 1,5 ВГН, или АСТ ≥ 1,5 ВГН, или билирубин > 1 мг/дл
Система непрерывной оценки	Время (месяцы)	Параметры
Консорциум Великобритании по ПБХ	12	Через 12 месяцев лечения: общий билирубин, ЩФ и АСТ (или аланинаминотрансфераза). В начале терапии: альбумин и тромбоциты
Глобальная исследовательская группа по изучению ПБХ	12	Через 12 месяцев лечения: общий билирубин, ЩФ, альбумин и тромбоциты. В начале терапии: возраст

щему воздействию даже нормальной, неизменной желчи. Поэтому возможно успешно использовать такие методы терапевтического воздействия, как протекция клеток усилением оттока желчи с целью «промывания» желчных протоков, повышение образования смешанных мицелл, а также pH желчи путем изменения бикарбонатной, фосфолипидной и желчнокислотной секреции.

21-ОК — первый в своем классе агонист FXR (фарнезол — промежуточный продукт синтеза холестерина), который недавно был рассмотрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США для лечения ПБХ, одобрено применение 21-ОК для терапии взрослых пациентов с ПБХ. Рекомендован пероральный прием препарата в составе комплексной терапии с УДХК (в случае отсутствия адекватного ответа у пациента на монотерапию УДХК) или в качестве средства монотерапии (при непереносимости УДХК) с начальной дозой 5 мг и титрованием до 10 мг через 6 месяцев (уровень доказательства I, сила рекомендаций 2) [14].

Патогенетический эффект 21-ОК направлен на подавление скорости синтеза ЖК за счет стимуляции FXR. Безопасность и эффективность 21-ОК продемонстрированы в клинических исследованиях. В 3 фазу двойного слепого плацебо-контролируемого исследования POISE были рандомизированы 216 пациентов с неполным ответом на прием УДХК или развитием на нее нежелательных лекарственных реакций. Показано, что 21-ОК, назначаемая совместно с УДХК или в качестве средства монотерапии на 12 месяцев, у больных ПБХ значительно снижает уровни ЩФ и общего билирубина по сравнению с плацебо. В качестве наиболее рас-

пространенных побочных эффектов, связанных с приемом препарата, отмечены кожный зуд, усталость, боль в животе и суставах, головокружение, запоры [14, 39].

Кроме того, в настоящее время идут клинические исследования препаратов, которые достаточно условно подразделяются по патогенетической направленности на иммуномодуляторы, модуляторы кишечной микробиоты, антифибротические/фибролизирующие препараты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема первичного билиарного холангита (ПБХ) за последние 200 лет не раз меняла свои очертания: от полного непонимания и безнадежности, когда средняя продолжительность жизни больного ПБХ составляла 8 лет, и заболевание сопровождалось нестерпимым кожным зудом, суицидальными мыслями и исходом в декомпенсированный цирроз печени, до радужного осмысления полной победы над этим недугом с появлением урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Действительно, раннее назначение УДХК кардинально изменило клиническую картину ПБХ. Мягкое течение заболевания существенно улучшило качество и продолжительность жизни пациентов с ПБХ.

Тем не менее значительное количество больных резистентно к УДХК. Разработка новых препаратов, позволяющих проводить таргетную терапию, и терапевтических стратегий, направленных на ингибирование или изменение определенных молекул или межмолекулярных взаимодействий, занимающих ключевые позиции в патогенезе ПБХ, позволит окончательно решить проблему и у этой трудной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Addison T., Gull W. On a certain affection of the skin, Vitiligo idea — a plana, β tuberosa. With remarks and plates. *Guys Hosp. Rep.* 1851; 7: 265–76.
- Hanot V.C. Étude sur une forme de cirrhose hypertrophique due foie (cirrhose hypertrophique avec ictère chronique). Thèse de Paris. 1875. Nr. 465.
- Siegmund H. Selbständige intrahepatische cholangitis. *Beitr. Pathol. Anat. Allg. Pathol.* 1931; 87: 425–36. *Hepatology.* 2003; 37(1). Reuben 227.
- MacMahon H.E., Tannhauser S.J. Xanthomatous biliary cirrhosis (a clinical syndrome). *Ann. Intern. Med.* 1949; 30(1): 121–79.
- Rubin E., Schaffner F., Popper H. Primary biliary cirrhosis: chronic non-suppurative cholangitis. *Am. J. Pathol.* 1965; 46: 387–407.
- Ahrens E.H.Jr., Payne M.A., Kunkel H.G., Eisenmenger W.J., Blondheim S.H. Primary biliary cirrhosis. *Medicine.* 1950; 29(4): 299–364.
- Sherlock S. Primary biliary cirrhosis (chronic intrahepatic obstructive jaundice). *Gastroenterology.* 1959; 37 :574–86.
- Walker J.G., Doniach D., Roitt I.M., Sherlock S. Serological tests in diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Lancet.* 1965; 1(7390): 827–31.
- Doniach D., Roitt I.M. Human organ specific autoimmunity: personal memories. *Autoimmunity.* 1988; 1(1): 11–13.
- Berg P.A., Doniach D., Roitt I.M. Mitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. I. Localization of the antigen to mitochondrial membranes. *J. Exp. Med.* 1967; 126(2): 277–90.
- Bassendine M.F., Fussey S.P., Mutimer D.J., James O.F., Yeaman S.J. Identification and characterization of four M2 mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Semin. Liver Dis.* 1989; 9(2): 124–31. DOI: 10.1055/s-2008-1040503
- Jepsen P., Grønbaek L., Vilstrup H. Worldwide incidence of autoimmune liver disease. *Dig. Dis.* 2015; 33(suppl.2): S2–12. DOI: 10.1159/000440705
- Boonstra K., Kunst A.E., Stadhouders P.H., Tuynman H.A., Poen A.C., van Nieuwkerk K.M. et al. Rising incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis: a large population-based study. *Liver Int.* 2014; 34(6): e31–8. DOI: 10.1111/liv.12434
- European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis.* *J. Hepatol.* 2017; 67(10): 145–72. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.022
- Griffiths L., Dyson J.K., Jones D.E. The new epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Semin. Liver Dis.* 2014; 34(3): 318–28. DOI: 10.1055/s-0034-1383730
- Dahlqvist G., Gaouar F., Carrat F., Meurisse S., Chazouillères O., Poupon R. et al. Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis. *Hepatology.* 2017; 65(1): 152–63. DOI: 10.1002/hep.28859
- Hirschfield G.M., Liu X., Xu C., Lu Y., Xie G., Lu Y. et al. Primary biliary cirrhosis associated with HLA, IL12A, and IL12RB2 variants. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(24): 2544–55. DOI: 10.1056/NEJMoa0810440
- Gulamhusein A.F., Brian D. Juran B.S., Lazaridis K.N. Genome-Wide Association Studies in primary biliary cirrhosis. *Semin. Liver Dis.* 2015; 35(4): 392–401. DOI: 10.1055/s-0035-1567831
- Selmi C., Gershwin M.E. Chronic autoimmune epithelitis in Sjögren's syndrome and primary biliary cholangitis: a comprehensive review. *Rheumatol. Ther.* 2017; 4(2): 263–79. DOI: 10.1007/s40744-017-0074-2
- Zhu Y., Ma X., Tang X., Hua B. Liver damage in primary biliary cirrhosis and accompanied by primary Sjögren's syndrome: a retrospective pilot study. *Cent. Eur. J. Immunol.* 2016; 41(2): 182–7. DOI: 10.5114/ceji.2016.60993
- Leung P.S., Choi J., Yang G., Woo E., Kenny T.P., Gershwin M.E. A contemporary perspective on the molecular characteristics of mitochondrial autoantigens and diagnosis in primary biliary cholangitis. *Expert. Rev. Mol. Diagn.* 2016; 16(6): 697–705. DOI: 10.1586/14737159.2016.1164038
- Marzorati S., Invernizzi P., Lleo A. Making sense of autoantibodies in cholestatic liver diseases. *Clin. Liver Dis.* 2016; 20(1): 33–46. DOI: 10.1016/j.cld.2015.08.003

23. Selmi C., Mayo M., Bach N., Ishibashi H., Invernizzi P., Gish R.G. et al. Primary biliary cirrhosis in monozygotic and dizygotic twins: genetics, epigenetics, and environment. *Gastroenterology*. 2004; 127(2): 485–92.
24. Tsuneyama K., Baba H., Morimoto Y., Tsunematsu T., Ogawa H. Primary biliary cholangitis: its pathological characteristics and immunopathological mechanisms. *J. Med. Invest.* 2017; 64(1.2): 7–13. DOI: 10.2152/jmi.64.7
25. Cainap C., Qin S., Huang W.T., Chung I.J., Pan H., Cheng Y. et al. Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2014; 33(2): 172–9. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.3298
26. Tanaka T., Zhang W., Sun Y., Shuai Z., Chida A.S., Kenny T.P. et al. Autoreactive monoclonal antibodies from patients with primary biliary cholangitis recognize environmental xenobiotics. *Hepatology*. 2017; 66(3): 885–95. DOI: 10.1002/hep.29245
27. Beuers U., Gershwin M.E., Gish R.G., Invernizzi P., Jones D.E., Lindor K. et al. Changing nomenclature for PBC: from 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2015; 39(5): e57–9. DOI: 10.1016/j.clinre.2015.08.001
28. Selmi C., Bowlus C.L., Gershwin M.E., Coppel R.L. Primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 2011; 377(9777): 1600–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61965-4
29. Tanaka A., Leung P.S.C., Gershwin M.E. Evolution of our understanding of PBC. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2018; 34–35: 3–9. DOI: 10.1016/j.bpg.2018.05.008
30. van Niekerk J., Kersten R., Beuers U. Role of bile acids and the biliary HCO₃-umbrella in the pathogenesis of primary biliary cholangitis. *Clin. Liver Dis.* 2018; 22(3): 457–79. DOI: 10.1016/j.cld.2018.03.013
31. Maillette de Buy Wenniger L.J., Hohenester S., Maroni L., van Vliet S.J., Oude Elferink R.P., Beuers U. The cholangiocyte glycocalyx stabilizes the 'biliary HCO₃ umbrella': an integrated line of defense against toxic bile acids. *Dig. Dis* 2015; 33(3): 397–407. DOI: 10.1159/000371864
32. Sasaki M., Miyakoshi M., Sato Y., Nakanuma Y. Increased expression of mitochondrial proteins associated with autophagy in biliary epithelial lesions in primary biliary cirrhosis. *Liver Int.* 2013; 33(2): 312–20. DOI: 10.1111/liv.12049
33. Hou W., Syn W.K. Role of metabolism in hepatic stellate cell activation and fibrogenesis. *Front. Cell Dev. Biol.* 2018; 6: 150. DOI: 10.3389/fcell.2018.00150
34. Lindor K.D., Gershwin M.E., Poupon R., Kaplan M., Bergasa N.V., Heathcote E.J.; American Association for Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009; 50(1): 291–308. DOI: 10.1002/hep.22906
35. Hirschfield G.M., Dyson J.K., Alexander G.J.M., Chapman M.H., Collier J., Hübscher S. et al. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut*. 2018; 67: 1568–94. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315259
36. Takigawa T., Miyazaki H., Kinoshita M., Kawarabayashi N., Nishiyama K., Hatsuse K. et al. Glucocorticoid receptor-dependent immunomodulatory effect of ursodeoxycholic acid on liver lymphocytes in mice. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2013; 305(6): G427–38. DOI: 10.1152/ajpgi.00205.2012
37. Roma M.G., Toledo F.D., Boaglio A.C., Basiglio C.L., Crocenzi F.A., Sánchez Pozzi E.J. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications. *Clin. Sci. (Lond)*. 2011; 121(12): 523–44. DOI: 10.1042/CS20110184
38. Karlsen T.H., Vesterhus M., Boberg K.M. Review article: controversies in the management of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014; 39(3): 282–301. DOI: 10.1111/apt.12581
39. Nevens A., Andreone P., Mazzella G., Strasser S.I., Bowlus C., Invernizzi P. et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375(7): 631–43. DOI: 10.1056/NEJMoa1509840 