

Первичный билиарный цирроз

Т.Д. ЗВЯГИНЦЕВА, д. мед. н., профессор; А.И. ЧЕРНОБАЙ, к. мед. н., доцент

/Харьковская медицинская академия
последипломного образования/

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

Распространенность

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

Этиология

ПБЦ 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 ПБЦ. У больных ПБЦ часто выявляется хроническая мочевиная инфекция, обусловленная контаминацией *E. coli*. В ряде случаев удается выявить микобактериальную нуклеиновую кислоту в ткани печени больных ПБЦ. Роль бактериальной инфекции в этиопатогенезе ПБЦ 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 ПБЦ нет четкой ассоциации между болезнью и генотипом HLA-системы). Описаны случаи семейных заболеваний при ПБЦ, 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 ПБЦ в последующих поколениях. Среди генетических факторов, связанных с повышенной частотой развития ПБЦ, обнаружено увеличение частоты полиморфизма гена рецептора к витамину D.

О мультифакторной генетической природе ПБЦ свидетельствует конкордантность заболевания у однояйцевых близнецов, более частая встречаемость заболевания при X-хромосомной патологии (у женщин с ПБЦ встречается потеря одной X-хромосомы в периферических лейкоцитах), снижение активности анионного переносчика АЕ2 в лимфоцитах и билиарном эпителии, который участвует в транспорте хлоридов, бикарбонатов и других анионов.

Патогенез

В качестве вероятных факторов патогенеза рассматриваются аутоиммунные реакции, характеризующиеся нарушением как клеточного, так и гуморального иммунитета. В спектр гуморальных изменений входит образование специфических АМА, которые выявляются у 95% пациентов. АМА M2 являются серологическим маркером ПБЦ.

Центральной мишенью для развития иммунного ответа и последующей воспалительной реакции являются междольковые и септальные желчные протоки, деструкция которых вызывает холестаз.

Основным механизмом гибели клеток желчного эпителия является усиленный апоптоз, который инициируют Th1-лимфоциты с последующим привлечением В-лимфоцитов и выработкой антител.

При ПБЦ повышается концентрация лейкотриенов (LTC-4, LTD-4 и LTE-4), обладающих провоспалительным эффектом, затруднено

Квамател®

(фамотидин)

Угнетает синтез и секрецию HCl в желудке
(базальную, стимулированную, ночную)

pH

Нормальная кислотность

**эффективно,
безопасно,
выгодно**



**Обеспечит
клинически
адекватную
кислотосупрессию**



Рихтер Гедеон

Создано в 1961 году

их выделение с желчью в результате изменений желчных протоков (накапливаясь, лейкотриены повреждают структуру печени и желчных ходов). По многим характеристикам ПБЦ представляет реакцию «трансплантат против хозяина».

В настоящее время концепция патогенеза ПБЦ представлена следующим: на первом этапе имеет место генетически детерминированная предрасположенность к аутоиммунной агрессии против эпителия междольковых и септальных желчных протоков, которая реализуется с участием АМА под действием факторов внешней среды, среди которых лекарственные вещества и инфекция занимают ведущие позиции.

Дальнейшее прогрессирование заболевания имеет универсальный для всех холестатических заболеваний механизм – происходит билиарный цитолиз гепатоцитов вследствие detergentного действия желчных кислот, накапливающихся в повышенных концентрациях в печеночных клетках из-за механической блокады оттока желчи на фоне прогрессирующей деструкции мелких внепеченочных желчных протоков.

Основной механизм деструкции гепатоцитов с распространением фиброза связан с повреждением мембраны митохондрий токсичными желчными кислотами, что приводит к снижению синтеза АТФ с последующим неконтролируемым поступлением ионов кальция в цитоплазму гепатоцитов и активацией кальцийзависимых гидролаз (протеиназ, липаз), осуществляющих лизис мембран органелл и клеточной стенки гепатоцитов.

Результатом прогрессирования заболевания становится медленное формирование ПБЦ.

Клиническая картина

ПБЦ 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 следующие стадии:

- доклиническая стадия, при которой у пациентов определяется наличие АМА при нормальных биохимических показателях функции печени;
- начальная стадия, когда клинические симптомы отсутствуют, лабораторные признаки холестаза не выявляются и болезнь можно заподозрить на основании выявления АМА в сыворотке крови.

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 (ГТПП), 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 ПБЦ 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 ПБЦ. 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 ПБЦ обусловлен раздражением кожных рецепторов не экскретируемыми печенью желчными кислотами, которые поступают в кровь (холемия) из пораженных внутрипеченочных желчных протоков. В качестве вероятной причины зуда рассматривается также повышенный опиоидергический тонус, связанный с хроническим холестазом.

Желтуха может отсутствовать в начале заболевания, но появляется через 6 месяцев – 2 года после возникновения зуда. Желтуха – поздний признак ПБЦ, 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 внутрипеченочного холестаза беременных, а не ПБЦ.

Первыми проявлениями заболевания могут быть боль в правом подреберье, иногда с лихорадкой, 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 ПБЦ. 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). Патогномичным является наличие гепатомегалии, часто со спленомегалией и гиперспленизмом. Характерен ахоличный стул, содержащий следы стеркобилина и темно-коричневая моча (с положительной реакцией на билирубин), симптомы дефицита жирорастворимых витаминов (гемералопия, остеопороз, спонтанные переломы, скользящие межпозвоночные диски, генерализованная костная боль, склонность к кровоточивости, изменения свертывания крови, стеаторея). Часто наблюдаются разнообразные поражения кожи: сходные с витилиго очаги депигментации – «паучьи пятна», или спайдеры на серовато-коричневом фоне кожи, папулезная и везикулезная сыпь. Пациенты имеют повышенную чувствительность к лекарственным

веществам, особенно к фенотиазинам, снотворным и анаболическим стероидам, которые инициируют и усиливают холестаза. У них формируются желчные конкременты в результате повышенной секреции холестерина в желчь. Кожные симптомы – телеангиэктазии и пальмарная эритема при ПБЦ, как правило, отсутствуют.

На поздних стадиях ПБЦ часто развивается остеопороз, 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 ПБЦ.

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 синдрома мальабсорбции жирорастворимых витаминов (А, Д, Е, К). По мере нарастания холестаза прогрессирует диарея, креаторея, стеаторея, остеопороз с остеопорозом и патологическими переломами, ксерофтальмия и геморрагический синдром.

Печень становится огромной, занимает правое и левое подреберье, нарастает спленомегалия с гиперспленизмом, появляется варикозное расширение вен пищевода. Асцит появляется редко, в самом конце терминальной стадии заболевания. Больные погибают от явлений печеночно-клеточной недостаточности, кровотечения из расширенных вен пищевода, патологических переломов.

У 15% больных выделяют бессимптомное течение ПБЦ, характеризующееся отсутствием специфической клинической симптоматики. Приблизительно у 30% пациентов может определяться гепатомегалия без спленомегалии, иногда в дальнейшем повышаются маркеры холестаза (ЩФ или билирубин) и АМА. Продолжительность заболевания при бессимптомном течении – 10 лет, при наличии клинических проявлений – 7 лет.

Патогномичным 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 ПБЦ (эндокринные – аутоиммунный тиреоидит, экзокринные – синдром Шегрена, недостаточность поджелудочной железы, кожные – красный плоский лишай, гематологические – аутоиммунная тромбоцитопения, гемолитическая анемия и др.).

Системные проявления ПБЦ выявляются в 43–84% случаев.

Под системными поражениями при ПБЦ понимают внепеченочные поражения, обусловленные иммунными механизмами, и эта системность поражений часто определяет многообразие клинической картины заболевания, иногда определяет характер течения ПБЦ и может приобретать ведущее значение. Системные проя-

вления могут предшествовать развернутой клинической картине ПБЦ, долгое время оставаться единственными его признаками.

Частое сочетание ПБЦ с заболеваниями ревматического круга – диффузными заболеваниями соединительной ткани – позволило отнести ПБЦ к «коллагеновым болезням» и считать ПБС системным заболеванием, в основе которого лежит единый генерализованный аутоиммунный процесс.

Классификация внепеченочных проявлений и сочетающихся заболеваний при ПБЦ 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, антифосфолипидный синдром).

Диагностика

Важным в диагностике ПБЦ 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, трансаминаз (превышая норму не более чем в 5 раз), повышением уровня сывороточной меди, концентрации желчных кислот, церулоплазмина, псевдохолинэстеразы в сыворотке крови, снижением количества сывороточного железа. Уже в начале заболевания характерна выраженная гиперлипидемия с повышением концентрации холестерина, β -липопротеидов, фосфолипидов и неэстерифицированных жирных кислот. При иммунологическом исследовании выявляется гипергаммаглобулинемия вследствие изолированного повышения IgM в виде мономера или в сочетании с повышением содержания IgG. У больных с мономерным повышением IgM отмечается повышение криоглобулинов и иммунных комплексов.

Специфические антитела при ПБЦ обнаруживаются часто, особенно АМА в титре >1:40. У 10–40% больных определяются и антиядерные антитела (ANA), а у 40% больных ПБЦ – антитела к мембранам гепатоцитов, все они принадлежат к классу IgM. До недавнего времени отличительным признаком ПБЦ считалось обнаружение АМА в титре \geq 1:40, обычно выше 1:160. Типичная гистологическая картина ПБЦ 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.

Клеточное звено иммунитета при ПБЦ проявляется нарушением Т-клеточного ответа на экзогенные антигены и изменением Т-клеточной секреции цитокинов, нарушением функции Т-супрессоров, снижением активности NK-клеток, нарушением баланса Th1/Th2.

Биопсия печени для диагностики ПБЦ обязательна с целью подтверждения диагноза, определения стадии болезни и принципиально важна при подозрении на наличие сочетанного с ПБЦ аутоиммунного гепатита (оверлап-синдром).

Патоморфология

Выделяют 4 морфологические стадии ПБЦ:

- 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.

ПБЦ дифференцируют с обструкцией внепеченочных желчных ходов, первичным склерозирующим холангитом, холангиокарциномой, аутоиммунным гепатитом, аутоиммунным холангитом, лекарственным холестазом, хроническим вирусным гепатитом C (ХВГС), саркоидозом.

Лечение

В настоящее время достаточно эффективной и специфической терапии ПБЦ нет.

Диета при ПБЦ 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, В₃, солями кальция, лецитином, омега-3 жирными кислотами, клетчаткой.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) считается препаратом выбора для лечения первичного билиарного цирроза. Применение препарата способствует снижению уровня основных сывороточных маркеров холестаза и уровня иммуноглобулинов, а также приводит к снижению уровня общего IgM и IgM – AMA 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 гепа-

тоцитов, 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 холестазе и стимулирует выведение токсичных желчных кислоты 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;
- химиофилактическое действие – снижает риск печеночной и внепеченочной малигнизации при ПБЦ, т.е. риск развития холангиоцеллюлярной карциномы и колоректального рака.

Препараты УДХК (Урсофальк, Урсолизин, Урсосан, Урсохол) назначается 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 ПБЦ 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 ПБЦ 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 ПБЦ 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.

Глюкокортикостероиды – ГКС (преднизолон), назначаемые в дозе 20–30 мг в сутки в течение 8 недель с постепенным снижением дозы до 8–10 мг в сутки, приводят к улучшению клинических симптомов – уменьшают проявления холестаза, временно ослабляют зуд кожи и/или повышенную утомляемость, снижают активность aminotрансфераз, IgG, но не влияют на уровень билирубина в сыворотке крови, вызывают снижение воспалительной реакции по данным гистологического исследования печени. Преднизолон в дозе 10–15 мг в виде коротких курсов иногда назначают при мучительном зуде, не уменьшающемся при других методах лечения.

ГКС потенцируют развитие остеопороза и остеомалации (так как усиленная резорбция костной ткани опережает преходящее улучшение биохимических показателей, использование кортикостероидов ограничено). Риск развития тяжелого остеопороза может быть снижен при комбинации ГКС с бисфосфонатами.

Будесонид (Буденофальк) является альтернативным системным кортикостероидным препаратом, топическим ГКС, который в 15–20 раз активнее связывается с ГКС-рецепторами по сравнению с преднизолоном, имеет высокий уровень метаболизма «первого прохождения» через печень, что обеспечивает более выраженный противовоспалительный эффект препарата на ткань печени и наличие минимальных побочных эффектов.

Доказано, что механизм «первого прохождения», который считается одним из главных преимуществ будесонида, наблюдается только у пациентов с N1 стадией ПБЦ, поэтому его назначение более эффективно на ранних стадиях заболевания. При прогрессировании цирроза до стадии С (по Чайлд-Пью) его назначение нецелесообразно, так как в данном случае изменяется фармакокинетика препарата и могут возникнуть серьезные побочные эффекты.

Будесонид в отличие от системных ГКС не требует постепенного снижения дозы при его отмене, доза остается неизменной – 9 мг в сутки.

Буденофальк назначается в капсулах по 3 мг 3 раза в сутки за 30 минут до еды сроком 8 недель, при достижении ремиссии дозу уменьшают до 3 мг 1 раз в сутки.

При резистентности к терапии УДХК, особенно на ранних стадиях ПБЦ, следует сочетать применение УДХК с будесонидом (по 3 мг 3 раза в сутки), а также комбинировать назначение УДХК с адеметионином в дозе 800–1600 мг в сутки.

При внепеченочных проявлениях ПБЦ назначаются ГКС совместно с иммунодепрессантами в следующих комбинациях:

- УДХК (13–15 мг/кг в сутки) + преднизолон 10–15 мг в сутки;
- УДХК (13–15 мг/кг в сутки) + будесонид 3 мг 3 раза в сутки;
- УДХК (13–15 мг/кг в сутки) + азатиоприн 50–100 мг в сутки;
- УДХК (13–15 мг/кг в сутки) + метотрексат 7,5 мг в неделю.

Поскольку ПБЦ – аутоиммунное заболевание, логичным подходом к терапии является использование иммуносупрессивных препаратов (D-пеницилламин, хлорамбуцил, колхицин, азатиоприн, метотрексат). Иммуносупрессанты ингибируют иммунные реакции и предотвращают прогрессирование заболевания.

D-пеницилламин – хелатор меди, наряду с торможением синтеза коллагена обладает иммуносупрессивными свойствами: нормализует уровень IgM и циркулирующих иммунных комплексов сыворотки крови. Доза составляет 300–900 мг в сутки. Препарат назначают в сочетании с витамином B₆. При хорошей переносимости поддерживающая доза составляет 150–250 мг в сутки. Возможные осложнения: угнетение костно-мозгового кровообращения с цитопенией и развитием сепсиса, нефропатия по типу нефротического синдрома, лихорадка, артралгия, миалгия. Следует подчеркнуть, что сообщения об эффективности лечения D-пеницилламином ПБЦ противоречивы, существенного влияния на продолжительность жизни больных препарат не оказывает.

Циклоспорин А (Сандиммун) – мощный селективный иммуносупрессор T-клеточного звена иммунитета. Назначается в суточной дозе 3–6 мг/кг дважды в сутки перорально или внутривенно в дозе 2–3 мг/кг при резистентности к терапии ГКС.

Колхицин – подавляет синтез коллагена и усиливает его разрушение (антифибротическое действие), улучшает синтетическую функцию печени, обладает противовоспалительным и оказывает иммуносупрессивное действие. Колхицин назначается в дозе 1–1,2 мг в сутки в течение 1,5–2 лет. При лечении колхицином улучшение функционального состояния печени часто не сопровождается уменьшением выраженности клинической симптоматики, регрессией морфологических изменений в печени, увеличением продолжительности жизни больных или устранением необходимости трансплантации печени: колхицин не влияет на исход болезни.

За рубежом считается достаточно эффективным лечение ПБЦ азатиоприном в дозе 50–100 мг в сутки. В начале лечения азатиоприн улучшает клинические и лабораторные показатели, однако вызывает серьезные осложнения (гепатотоксичность, панцитопению и др.). Кроме того, у азатиоприна отсутствует положительное влияние на прогноз заболевания, поэтому применение азатиоприна при ПБЦ не оправдано. В тоже время, методом выбора при лечении ПБЦ является длительное применение преднизолона в дозе 10 мг в сутки в сочетании с азатиоприном в дозе 100 мг в сутки.

Метотрексат в дозе 15 мг внутрь 1 раз в неделю способствует уменьшению выраженности симптомов и снижению биохимической активности при ПБЦ. Основным побочным эффектом его может быть развитие легочного фиброза, что усугубляет исходно имеющиеся фибротические изменения легких.

ГКС, циклоспорин А, метотрексат, азатиоприн, такролимус, колхицин способны улучшать клинико-лабораторную картину заболевания, а иногда и прогноз, однако частое развитие серьезных побочных эффектов ограничивает их широкое применение (они не должны применяться в виде монотерапии).

У пациентов с ПБЦ индекс польза/риск при использовании УДХК, метотрексата (15 мг в неделю) и колхицина (1–1,5 мг в сутки) циклами по 5 дней в неделю на протяжении 1–5 лет выше, чем при альтернативном подходе – без лечения, с направлением в конечном итоге на трансплантацию печени.

Для снижения риска развития остеопороза и стабилизации плотности костной ткани позвоночника при лечении ПБЦ кортикостероидами их следует комбинировать с бисфосфонатами.

Бисфосфонаты – производные дифосфоновой кислоты, ингибируют активность остеокластов, снижают резорбцию костной

ткани при остеопорозе. Применяют препараты I поколения (клондронат 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).

Для лечения кожного зуда применяются следующие препараты:

- препараты первого ряда: фенобарбитал (до 5 мг/кг в сутки) и рифампицин (300–450 мг в сутки), в основе действия которых лежит индукция ферментов микросомального окисления в гепатоцитах. Лечение проводят до достижения эффекта (длительно или курсами) и контролируют с учетом возможного гепатотоксического действия (рифампицин), угнетения центральной нервной системы (фенобарбитал);
- препараты второго ряда: коlestирамин (4–16 г в сутки), коlestипол (5–30 г в сутки), связывающие пруритогены в кишечнике, желчные кислоты, не допуская их всасывания в кишечнике (прерывают энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот) и тем самым уменьшая их концентрацию в крови. Принимаются короткими курсами за 1,5–2 часа до или после приема других препаратов, чтобы не снижать их абсорбцию в кишечнике. В зависимости от тяжести холестаза зуд уменьшается через 1–4 дня от начала лечения;
- препараты третьего ряда: антагонисты опиоидных рецепторов – налмефен (25–50 мг 2–4 раза в сутки сроком 3–4 недели), налоксон (20 мг в/в, или 12,5 мг 3 раза в сутки перорально), налтрексон (4 мг в сутки); селективный блокатор 5-HT₃-серотониновых рецепторов – ондансетрон (назначается по 8 мг в/в – 5 дней, затем в таблетках по 4 мг 2 раза в сутки на 4–6 недель), антагонисты H₁-рецепторов – терфенадин (60 мг в сутки), а также биологически активная добавка, содержащая активный метаболит аминокислоты метионина (S-аденозил-L-метионин), участвующий в реакциях трансметилирования и транссульфурирования, алендроновая кислота (Фосамакс) по 10 мг в сутки и препарат конъюгированных эстрогенов (Пресомен) по 0,6 мг в сутки.

Методы экстракорпоральной гемокоррекции – плазмаферез – используют при рефрактерном к медикаментозной терапии зуде, сочетающимся с гиперхолестеринемией и ксантоматозной невропатией. Фототерапия в виде УФО по 9–12 минут ежедневно может уменьшить зуд и пигментацию.

Лечение стеатореи предусматривает диету с низким содержанием жира, обогащенную триглицеридами со средней длиной цепи (60 мл масла в сутки), назначают полиферментную терапию

(препараты панкреатина – по 10 000–25 000 МЕ 3–4 раза в сутки), заместительная терапия витаминами А и К.

Трансплантация печени повышает выживаемость и остается единственным радикальным средством лечения ПБЦ.

Выживаемость после трансплантации печени составляет 92% и 85% через год и пять лет соответственно. У большинства пациентов признаки поражения печени после операции отсутствуют, однако АМА сохраняются. Первичный билиарный цирроз рецидивирует в течение 3 лет у 15% пациентов и в течение 10 лет – у 30%. При адекватной иммуносупрессивной терапии рецидивы болезни после операции редки.

Прогноз

Прогноз зависит от стадии ПБЦ: 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 показатель 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.

Литература

1. Бабак О.Я., Колесникова Е.В., Клименко Ю.Н. Новое в этиопатогенезе и фармакотерапии первичного билиарного цирроза печени // *Сучасна гастроентерологія*. – 2009. – №3 (47). – С. 64–74.
2. Дударь Л.В. Первичный билиарный цирроз // *Новости медицины и фармации*. – 2008. – №239. – С. 33–36.
3. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Холестатические заболевания печени: современные подходы к диагностике и лечению // *Новости медицины и фармации*. – 2006. – №5. – С. 25–26.
4. Первичный билиарный цирроз. В кн.: *Заболевания печени и желчевыводительной системы* / Вольфганг Герок, Хуберт Е. Блюм. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – С. 64–71.
5. Первичные холестатические заболевания печени у взрослых. В кн.: *Клинические разборы: Внутренние болезни* / Под ред. Н.А. Мухина. – М.: Литтерра, 2005. – С. 401–425.
6. Харченко Н.В., Анохина Г.А. Дієтичне харчування у разі холестатичних уражень печінки // *Здоров'я України*. – 2011. – №2. – С. 12–13.
7. Широкова Е.Н., Кузнецова Е.Л., Маевская М.В. Эффективность урсодезокси-холовой кислоты в лечении больных холестатической формой алкогольной болезни печени и первичным билиарным циррозом // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2007. – №3. – С. 52–59.
8. Corpechot C., Carrat F., Dahr A. et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 128. – P. 297–303.
9. Hirschfield G. Novel perspectives on the pathogenesis of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis // *EALS Postgraduate course «Cholestatic diseases of the liver and bile ducts»*. – Berlin, 2011. – P. 3–69.
10. Lindor K.D., Gershwin M.E., Poupon R. et al. Primary biliary cirrhosis // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 50. – P. 291–308.
11. Poupon R. Primary biliary cirrhosis // *J. Hepatology*. – 2010. – Vol. 52. – P. 745–758.