DOI: 10.15825/1995-1191-2021-1-162-170

ПЕРВИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ХОЛАНГИТ

И.М. Ильинский¹, О.М. Цирульников^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Первичный билиарный холангит (ПБХ), ранее известный как первичный билиарный цирроз, является органоспецифическим аутоиммунным заболеванием, которым страдают преимущественно женщины среднего возраста и которое не встречается у детей. Распространенность ПБХ различается в зависимости от географического расположения страны. За последние 30 лет отмечен рост заболеваемости и одновременно достигнут значительный прогресс в понимании патогенеза ПБХ благодаря развитию инновационных технологий в молекулярной биологии, иммунологии и генетике. Наличие антимитохондриальных антител и холестаза при биохимическом анализе достаточны для постановки диагноза, без необходимости проведения биопсии печени. Мишенями при ПБХ являются мелкие и средние желчные протоки. При первой стадии заболевания наблюдается гранулематозная деструкция желчных протоков; при второй – потеря желчных протоков, их пролиферация, увеличение размеров портальных трактов с хроническим воспалением; при третьей – фиброз с образованием септ, потеря желчных протоков и холестаз; при четвертой стадии – цирроз печени. Ранее выживаемость пациентов с ПБХ составляла от 7,5 до 16 лет, но она значительно повысилась при лечении урсодезоксихолевой кислотой и обетихоловой кислотой. При отсутствии эффекта от лечения и развитии терминальной стадии печеночной недостаточности проводят трансплантацию печени.

Ключевые слова: первичный билиарный холангит, ПБХ, патогенез, факторы риска, урсодезоксихолевая кислота, обетихоловая кислота.

PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS

I.M. Iljinsky¹, O.M. Tsiurulnikova^{1, 2}

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Primary biliary cholangitis (PBC), formerly known as primary biliary cirrhosis, is an organ-specific autoimmune disease predominantly affecting middle-aged women. It does not occur in children. PBC prevalence varies depending on the geographic location of the country. Over the past 30 years, there has been an increased incidence of PBC, while significant progress has been made in understanding the pathogenesis of PBC due to the development of innovative technologies in molecular biology, immunology and genetics. The presence of antimitochondrial antibodies and cholestasis on biochemical analysis is sufficient to make a diagnosis, without the need for liver biopsy. Small- and medium-sized bile ducts are the targets of PBC. In the first stage of the disease, granulomatous destruction of the bile ducts occurs; in the second stage, loss of bile ducts, their proliferation, increased size of the portal tracts with chronic inflammation; in the third stage – fibrosis with septal formation, loss of bile ducts and cholestasis; in the fourth stage – liver cirrhosis. Previously, the survival rate of PBC patients ranged from 7.5 to 16 years. However, it has improved significantly with ursodeoxycholic acid and obeticholic acid treatment. If there is no effect from treatment and end-stage liver failure sets in, liver transplantation is performed.

Keywords: primary biliary cholangitis, PBC, pathogenesis, risk factors, ursodeoxycholic acid, obeticholic acid.

Для корреспонденции: Ильинский Игорь Михайлович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (999) 877-60-95. E-mail: iiljinsky@mail.ru

Corresponding author: Igor Iljinsky. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (999) 877-60-95. E-mail: iiljinsky@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Первичный билиарный холангит, известный ранее как первичный билиарный цирроз, до настоящего времени привлекает внимание гепатологов, трансплантологов и врачей других специальностей. За последние 30 лет произошел значительный прогресс в изучении эпидемиологии и патогенеза, а также диагностики ПБХ. Назначение урсодезоксихолевой кислоты больным ПБХ стало революционной вехой в терапии этого заболевания, позволило замедлить его прогрессирование до цирроза и терминальной стадии печеночной недостаточности, а также снизить потребность в трансплантации печени. Целью статьи, предлагаемой вниманию читателей, является обзор литературы по эволюции представлений о ПБХ.

КРАТКАЯ СПРАВКА О ПОЯВЛЕНИИ ТЕРМИНА «ПЕРВИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ХОЛАНГИТ»

Прогрессирующее заболевание печени с гистологическими признаками цирроза, начиная с первого описания в 1949 году [1] и до 2015 года, получило устойчивое название «первичный билиарный цирроз», принятое всеми гепатологами и гастроэнтерологами мира. Однако в 2014 и 2015 годах Европейская ассоциация исследования печени (EASL) и Американская ассоциация исследования печени (AASLD) одобрили изменение названия с «первичного билиарного цирроза» на «первичный билиарный холангит» [2]. В Японии в 2014 году 18 экспертов согласились пересмотреть номенклатуру первичного билиарного цирроза, но единодушного согласия не было. Семь экспертов посчитали, что «билиарный» и «холангит» звучат как избыточное повторение, а «холангит» не отражает точно патологические изменения в печени больных с первичным билиарным циррозом. Эксперты заключили, что в будущем должна быть создана альтернативная номенклатура для первичного билиарного холангита (ПБХ), которая бы более точно отражала сущность заболевания [3].

Замена названия первичного билиарного цирроза на ПБХ была аргументирована следующими фактами: 1) внедрение в качестве инструмента определение антимитохондриальных антител позволило врачам диагностировать первичный билиарный цирроз на более ранних стадиях, до развития цирроза печени; широкое применение урсодезоксихолевой кислоты в качестве препарата первой линии способствовало ингибированию прогрессирования заболеваний печени до цирротической стадии у значительной части больных [4]; в Японии примерно у 70–80% пациентов заболевание протекает бессимптомно [3]. Одним из аргументов в изменении названия послужило то, что в английской транскрипции аббревиатура обоих названий одинаковая – PBC. S. Shimoda и A. Tanaka (2016) [5] в соответствии с общим соглашением при-

звали всех членов японского общества гепатологов использовать название «первичный билиарный холангит» для заболевания, известного под аббревиатурой ПБХ.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПБХ

Первичный билиарный холангит является органоспецифическим аутоиммунным заболеванием [6], при котором наблюдаются хроническое воспаление и холестаз [7–11]. Заболевание с различной скоростью прогрессирует до билиарного цирроза [12]. Без лечения средняя продолжительность выживания пациентов с ПБХ составляет 7,5 года у симптоматических пациентов и 16 лет у бессимптомных пациентов [13].

Заболевают преимущественно женщины [6, 10–12, 14] старше 40 лет, с частотой 1 на 1000 [9]. В Великобритании, Северной Америке и Швеции соотношение женщин и мужчин составляет примерно 10 : 1 [15], а в Китае – 6,1 : 1 [16]. По данным T. Kogiso с соавт. (2017) [10], первичным билиарным холангитом в 90% наблюдений страдают женщины. В отличие от других аутоиммунных заболеваний печени ПБХ не встречается у детей [17].

Эпидемиология ПБХ особенно интенсивно изучалась в последние 30 лет. В большинстве исследований было отмечено значительное увеличение заболеваемости и распространенности этого заболевания. M.I. Prince и O.F. James (2003) [18] приводят многочисленные возможные факторы, вызывающие рост числа больных с ПБХ. Они считают, что это, возможно, связано с повышенным воздействием не известного в настоящее время этиологического агента окружающей среды либо демографическими изменениями – рост числа пожилых людей, подверженных риску. Не исключают, что увеличение распространенности ПБХ произошло из-за увеличения выживаемости пациентов, либо из-за улучшения ухода, либо из-за более ранней диагностики заболевания. Кроме того, возможно также улучшение способности клиницистов распознавать ПБХ на основе клинической картины. Авторы заключают, что каковы бы ни были причины возникновения ПБХ, его эпидемиология резко изменилась за последние 30 лет. Географические различия в частоте заболевания ПБХ убедительно свидетельствуют о наличии пока еще не идентифицированных факторов риска [18].

В США ПБХ встречается относительно редко, до 39,2 человека на 100 000 населения [19]. В Азиатско-Тихоокеанском регионе общая распространенность ПБХ в среднем составляет 118,75 (диапазон: 49,96–187,55), а заболеваемость – 8,55 (диапазон: 8,05–9,06) человека на миллион населения в год. Причем самая высокая распространенность отмечена в Японии и Китае (191,18 на миллион населения), средняя – в Новой Зеландии (99,16 на миллион населения) и низкая – в Южной Корее и Австралии (39,09 на миллион

населения). Совокупная пятилетняя частота декомпенсации, гепатоцеллюлярной карциномы и смерти или трансплантации печени у пациентов с ПБХ составила 6,95% (2,07–11,83%), 1,54% (0,9–2,19%) и 4,02% (2,49–5,54%) соответственно [20].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология ПБХ изучена недостаточно. Ранее в качестве этиологических факторов рассматривали курение сигарет, лак для ногтей, инфекции мочевыводящих путей и низкий социально-экономический статус, но ни один из них не нашел подтверждения [21].

Печень является важнейшим органом, контролирующим иммунную толерантность. Несмотря на свою исключительную способность к индукции толерантности, печень остается органом-мишенью для аутоиммунных заболеваний, в том числе и ПБХ [22].

Открытие в 1987 году митохондриальных аутоантигенов, распознаваемых антимитохондриальными антителами, ознаменовало начало новой эры в исследованиях ПБХ. С тех пор был достигнут значительный прогресс в понимании этого заболевания, отчасти благодаря развитию инновационных технологий в молекулярной биологии, иммунологии и генетике [23, 24].

Первичный билиарный холангит является болезнью нарушения иммунного регулирования, включая потерю толерантности к митохондриальным антигенам [7]. У 95% пациентов в сыворотке крови присутствует целое семейство антител к различным митохондриальным антигенам [25]. Поэтому серологическим признаком ПБХ является наличие антител к митохондриям, особенно к компоненту E2 пироватдегидрогеназного комплекса [9].

Механизмы, с помощью которых антимитохондриальные антитела вызывают повреждение ткани печени, неизвестны. Однако наличие этих антител позволило детально определить антигенные эпитопы, природу реактивных аутоантител и характеристику Т-клеточных реакций. В настоящее время предполагают несколько механизмов, связанных с иммуннопосредованным повреждением желчных протоков при ПБХ, включая возможную роль Т-клеточной цитотоксичности и внутриклеточного взаимодействия между классом IgA антимитохондриальных антител и митохондриальными аутоантигенами [17]. Дисбаланс циркулирующих регуляторных и хелперных Т-клеток может быть вовлечен в патогенез ПБХ [31].

Предполагают, что патогенез ПБХ, имея аутоиммунный механизм возникновения, развивается у генетически восприимчивых субъектов. Кроме того, в патогенезе ПБХ участвуют не только генетические, но и экологические факторы [7, 27]. Многочисленные исследования доказали, что факторы окружающей среды, наследственная генетическая предрасполо-

женность и потеря толерантности участвуют в патогенезе ПБХ [28].

Исследование геномных ассоциаций выявило сильную связь между определенными аллелями HLA и ПБХ [21]. Ранее было показано, что только локусы HLA II класса (HLA-DRB1*08, *11 и *13) ассоциированы с ПБХ. Позднее установлена ассоциация с заболеванием многих других локусов, включая IL12A, IL12RB2, STAT4, IRF5-TNPO3, 17q12.21, MMEL1, SPIB, и CTLA-4. Все это в совокупности подтверждает важную роль врожденного и адаптивного иммунитета в развитии ПБХ. Выявление локусов риска, связанных с заболеванием, может способствовать разработке рациональных, специфичных методов лечения в будущем [7].

Механизм повреждения желчных протоков антимитохондриальными антителами связан с иммунной атакой на aberrантно экспрессированные молекулы антигенов E2-комплекса пироватдегидрогеназы и эпителиоциты желчных протоков. Некоторые микробные протеины посредством молекулярной мимикрии становятся подобными E2-комплексу пироватдегидрогеназы. Поэтому иммунный ответ может быть направлен и против определенных бактерий в стенке желчных протоков с повреждением их эпителиоцитов [29].

Полилинейный иммунный ответ на различных стадиях развития ПБХ включает вовлечение галектина-3 в патогенез этого заболевания. Недавно была описана его роль в специфическом связывании с NLRP3-инфламмосомы и активации воспалительного процесса в моделях ПБХ. Галектин-3 – это β-галактозидсвязывающий лектин, который играет важную роль в различных биологических процессах, включая клеточную пролиферацию, дифференцировку, трансформацию и апоптоз, сплайсинг пре-мРНК, воспаление, фиброз и защиту хозяина. Инфламмосома NLRP3 представляет собой мультимерный комплекс белков, который после активации инициирует воспалительный процесс [30].

ДИАГНОСТИКА

Антимитохондриальные антитела типа M2 и специфические антиядерные антитела (gp210 и Sp100) являются типичными и специфичными для ПБХ. Наличие этих антител и холестаз при биохимическом анализе достаточны для постановки диагноза, без необходимости проведения биопсии печени [6, 11].

Согласно японским национальным рекомендациям, диагноз ПБХ можно поставить, если имеются хотя бы два из следующих трех признаков: повышение холестатических ферментов, наличие антимитохондриальных аутоантител и наличие гистологических признаков [6].

Болезнь часто обнаруживают на основании аномального повышения активности щелочной фосфатазы с последующим подтверждением при наличии антимитохондриальных антител [21]. Наличие антимитохондриальных антител или высокоспецифичных для ПБХ антинуклеарных антител в сочетании с холестазом обычно достаточно для уверенной постановки диагноза ПБХ [8].

Рекомендуется оценивать тяжесть и активность заболевания на исходном уровне и во время лечения для выявления лиц с повышенным уровнем билирубина, количеством тромбоцитов ниже 150 или биохимической активностью заболевания при лечении. Следует проводить ультразвуковое исследование печени для выявления явного цирроза и спленомегалии; транзиторную эластографию для обнаружения повышенной жесткости печени [8].

Общепринятым неинвазивным показателем степени фиброза печени является формула Fib-4, которая включает возраст, уровень аспартатаминотрансферазы и количество тромбоцитов. Она была протестирована и валидирована при различных заболеваниях печени, включая ПБХ [31]. Индекс отношения аспартатаминотрансферазы к количеству тромбоцитов (APRI) отражает наличие или отсутствие прогрессирующего фиброза или цирроза печени при ПБХ [32].

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Мишенями при ПБХ являются мелкие и средние желчные протоки [7, 33], что связывают с хрупкостью клеток билиарного эпителия, обусловленной апоптозом, старением и аутофагией [6]. Заболевание характеризуется хроническим прогрессирующим разрушением мелких внутрипеченочных желчных протоков [34, 35] с портальным воспалением [11] и в конечном итоге фиброзом [17] и циррозом [6, 11].

Исследование биоптатов печени показало, что развитие ПБХ происходит в четыре стадии. При первой стадии наблюдается гранулематозная деструкция интерлобулярных и септальных желчных протоков. При второй стадии – потеря желчных протоков, их пролиферация, увеличение размеров портальных трактов с хроническим воспалением (инфильтрация мононуклеарными клетками). Для третьей стадии характерным является септальный фиброз, потеря желчных протоков и холестаз. При четвертой стадии – цирроз печени. Такое разделение на стадии является условным, так как в различных отделах печени одного и того же больного могут быть гистологические изменения, характерные для разных стадий ПБХ [36].

По мнению T. Warnes et al. (2019) [37], для постановки диагноза ПБХ биопсию печени необходимо выполнять примерно у 20% пациентов. Оценки стадии ПБХ по системе Ludwig (синусоидальный фиброз, отложение орсеина, потеря желчных про-

токов и холестаз) имеет большую прогностическую ценность, чем другие системы (Ishak и Nakanuma), но основным гистологическим параметром, обеспечивающим независимую прогностическую ценность, является наличие или отсутствие синусоидального фиброза.

КЛИНИКА

Большинство пациентов остаются бессимптомными и диагностируются при случайном обнаружении холестаза и повышении уровня щелочной фосфатазы [11]. Выявление заболевания в молодом возрасте (менее 45 лет) и мужской пол являются предикторами более тяжелого течения ПБХ [8]. Индекс отношения аспартатаминотрансферазы к тромбоцитам реципиента, превышающий 2, отрицательно связан с выживаемостью пациентов ($p = 0,0018$) [38, 39].

Клинические симптомы включают кожный зуд, комплекс сухости, усталость, дискомфорт в животе, артралгии и боли в костях [11]. Наиболее частыми симптомами при ПБХ являются усталость и зуд, встречающиеся у 85 и 70% пациентов соответственно [40, 41]. У пациентов с ПБХ усталость и зуд возникают независимо от тяжести заболевания [42]. В работе J.A. Talwalkar et al. (2003) [43] зуд встречался примерно у 55% пациентов. Тяжелый зуд значительно снижает качество жизни пациентов [44]. Почесывание практически не приносит облегчения, а интенсивное почесывание может привести к серьезному повреждению кожи [45]. Почти три четверти пациентов сообщили, что зуд мешает им спать, а 3,6% пациентов чесались до крови [46]. Холестирамин является единственным препаратом, одобренным управлением по контролю за продуктами и лекарствами США, для лечения зуда у больных с ПБХ. Однако он может вызывать желудочно-кишечные осложнения, что ограничивает его клиническое применение [45].

М.К. Прашнова с соавт. (2018) [47] при обследовании 97 женщин с ПБХ выявили у 48,9% пациентов остеопороз, а у 30,0% – остеопению. По мнению авторов, независимыми предикторами развития остеопороза при ПБХ являются возраст и длительность менопаузы, а переломы в постменопаузе ассоциированы с низким содержанием белка в пище.

У пациентов с ПБХ может быть сочетание с различными другими аутоиммунными заболеваниями, такими как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, но наиболее часто (примерно у 60% пациентов) с синдромом Шегрена [48]. Отсутствует единое мнение о влиянии на выживаемость пациентов при сочетании ПБХ с синдромом Шегрена. Одни авторы сообщают о том, что общая выживаемость пациентов значительно ниже при таком сочетании, чем только при ПБХ [49], а другие авторы не находили таких различий [50].

У одного и того же пациента ПБХ может одновременно сочетаться с аутоиммунным гепатитом. Оба этих заболевания имеют типичные клинические проявления и типичные гистологические признаки. При ПБХ происходит разрушение желчных протоков, и иногда образуются гранулемы, а при аутоиммунном гепатите наблюдается выраженное портальное и дольковое лимфоплазмочитарное воспаление. Тем не менее для постановки диагноза и назначения соответствующей терапии обоих заболеваний требуется тщательный анализ клинических и гистологических критериев. Терапия первой линии при ПБХ – урсодезоксихолевая кислота, а при аутоиммунном гепатите – иммуносупрессия. Оба заболевания могут прогрессировать до цирроза печени [51]. Семейные случаи перекреста аутоиммунного гепатита и первичного билиарного холангита встречаются редко [52]. Авторы представили такие наблюдения у сибиосов. При подозрении на сочетание ПБХ с аутоиммунным гепатитом необходимо выполнение биопсии печени [8].

Описаны наблюдения, в которых ПБХ сочетался с аутоиммунным гепатитом и генерализованным саркоидозом [53]. Однако в связи с тем, что гранулематозное поражение печени наблюдается и при ПБХ, и при саркоидозе, необходимо проводить морфологическую дифференциальную диагностику этих двух заболеваний [54].

ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПБХ

К внепеченочным проявлениям ПБХ относится поражение легких с вовлечением в патологический процесс паренхимы, сосудов, плевры и регионарных лимфатических узлов. В легких возможно развитие фиброза, от выраженности которого зависит степень дыхательной недостаточности. Наиболее достоверным методом диагностики является компьютерная томография высокого разрешения [55]. Авторы полагают, что в связи с возможностью длительного бессимптомного течения легочного процесса с развитием необратимых изменений у пациентов с ПБХ целесообразно проведение скрининговых исследований для своевременного выявления и лечения поражений легких.

ЛЕЧЕНИЕ

Ранее выживаемость пациентов с ПБХ составляла от 7,5 до 16 лет [13]. Однако она значительно улучшилась после лечения урсодезоксихолевой кислотой [56–58], которая является препаратом первой линии терапии ПБХ [59]. Ее лечебный эффект многогранен: 1) увеличивает насыщение желчи холестерином, снижает вязкость желчи и улучшает ее отток; 2) оказывает противовоспалительное действие, подавляя экспрессию HLA-антигенов класса I на гепатоцитах и продукцию провоспалительных цитокинов, регу-

лируя фагоцитоз и реакции перекисного окисления; 3) активирует гепатоцитарные антиапоптотические механизмы; 4) влияет на липидный и глюкозный обмен посредством взаимодействия с ядерными фарнезоидными рецепторами X-клеток тонкой кишки и печени; 5) влияет на функциональное состояние кишечника, оказывая послабляющее действие, стимулируя кишечную секрецию и перистальтику [60].

Британское общество гастроэнтерологии рекомендует у всех пациентов с ПБХ применять в качестве фармакотерапии первой линии урсодезоксихолевую кислоту в дозе 13–15 мг/кг/сут *per os*. Лечение, как правило, должно быть пожизненным. Применение урсодезоксихолевой кислоты при ПБХ задерживает гистологическую прогрессию заболевания и продлевает выживаемость пациентов без трансплантации печени. Предполагают, что замедление прогрессирования заболевания происходит за счет снижения холестатического повреждения путем воздействия на целевые клетки билиарного эпителия [61]. Хотя лечение урсодезоксихолевой кислотой у большинства пациентов показывает хороший клинический результат [62], остаются примерно 40% больных с ПБХ, которые адекватно не реагируют на терапию, что сопровождается высоким риском серьезных осложнений [61].

Урсодезоксихолевая кислота – это специфическое лечение с отличным ответом более чем у 60% пациентов. Когда положительный эффект отсутствует, лечение можно продолжать в комбинации с другими препаратами, такими как обетихоловая кислота и фибраты [11]. Обетихоловая кислота (агонист фарнезоидного x-рецептора – FXR), которую оценили как препарат терапии второй линии при ПБХ, была лицензирована Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами и Европейским агентством по лекарственным средствам для использования у пациентов, проявляющих неадекватный ответ на урсодезоксихолевую кислоту или не способных ее переносить [61].

Лечение обетихоловой кислотой пациентов с ПБХ показало многообещающие результаты. В частности, уже при первоначальных клинических испытаниях применение обетихоловой кислоты (в дополнение к урсодезоксихолевой кислоте) у пациентов с ПБХ с неадекватным ответом на урсодезоксихолевую кислоту приводило к значительному снижению сывороточной щелочной фосфатазы [21]. В рандомизированном двойном слепом исследовании эффективности обетихоловой кислоты при лечении ПБХ примерно у 50% пациентов было также достигнуто значительное снижение сывороточной щелочной фосфатазы – маркера, предсказывающего прогрессирование заболевания, потребность в трансплантации печени или смерть пациента [63]. Хотя доказано биохимическое улучшение при лечении обетихоловой

кислотой, нет убедительных данных о том, что она снижает тяжесть клинических исходов или улучшает качество жизни. Кроме того, обетихолевая кислота не подходит пациентам с зудом, так как она может его усилить [61]. Этот препарат не у всех пациентов оказывает достаточный лечебный эффект; примерно 50% пациентов могут нуждаться в других методах лечения [64].

Поэтому существует острая необходимость в более эффективных методах лечения этого проблемного заболевания. Несколько других препаратов в настоящее время изучаются в качестве терапии у пациентов с ПБХ, которые не отвечают на лечение урсодезоксихолевой кислотой [21]. Другие новые препараты, находящиеся в настоящее время в стадии клинической разработки, возможно, будут с меньшим количеством побочных эффектов. Фибраты обладают таким потенциалом, но в настоящее время отсутствуют доказательства, подтверждающие целесообразность их рутинного клинического использования при ПБХ [61]. В Японии безафибрат часто использовали для этой цели, однако клинические испытания не смогли четко продемонстрировать эффективность этого препарата [5].

В настоящее время основное внимание уделяется исследованию модуляции ядерных рецепторных путей, которые специфически и эффективно улучшают желчеотделение, уменьшают воспаление и ослабляют фиброз. Эффективными являются фармакологические агонисты фарнезоидных x-рецепторов и рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами. Иммуноterapia остается сложной задачей, так как не определены мишени воздействия препаратов и плеiotропные иммунные пути. Симптоматическое лечение, в частности кожного зуда, является значимой целью, достигнутой при разработке рациональной терапии апикулярными натрийзависимыми ингибиторами транспортера желчных кислот [12]. Лечение холестатического зуда проводят препаратами первой линии (секвестранты желчных кислот) или второй линии (рифампицин). Однако эти лекарственные средства плохо переносятся пациентами и имеют побочные эффекты [8]. Для лечения повышенной утомляемости/слабости при заболеваниях печени, в частности ПБХ, используют адеметионин, как один из наиболее перспективных препаратов, который оказывает существенное положительное влияние на состояние больных [65]. При развитии цирроза пациенты нуждаются в трансплантации печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичный билиарный холангит является аутоиммунным заболеванием, которое с различной скоростью прогрессирует до билиарного цирроза. Без лечения средняя продолжительность выжива-

ния пациентов с ПБХ составляет 7,5 года у симптоматических пациентов и 16 лет у бессимптомных пациентов. Заболевают преимущественно женщины старше 40 лет. В настоящее время отмечено значительное увеличение заболеваемости и распространенности ПБХ. Его этиология изучена недостаточно, но точно установлено, что происходит образование антител к различным митохондриальным антигенам. Аутоиммунный механизм развивается у генетически восприимчивых субъектов в условиях воздействия экологических факторов. Мишенями при ПБХ являются мелкие и средние желчные протоки с прогрессирующим их разрушением и развитием холестаза, что ведет к портальному воспалению и в конечном итоге к циррозу. Большинство пациентов остаются бессимптомными. Клинические симптомы включают кожный зуд, комплекс сухости, усталость, дискомфорт в животе, артралгии и боли в костях. Лечение основано на применении урсодезоксихолевой кислоты, которая является препаратом первой линии терапии и эффективна более чем у 60% пациентов. Когда положительный эффект отсутствует, лечение продолжают в комбинации с другими препаратами, такими как обетихолевая кислота и фибраты. Ранняя диагностика и своевременное лечение снизили количество пациентов, нуждающихся в пересадке печени. Однако при развитии терминальной стадии ПБХ безальтернативным методом лечения этих пациентов остается трансплантация печени.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Dauphinee JA, Sinclair JC. Primary biliary cirrhosis. *Can Med Assoc J.* 1949; 61: 1–6.
2. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG et al. Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Hepatology.* 2015; a; 62: 1620–1622.
3. Tanaka A, Takikawa H, Mochida S, Koike K, Miwa H, Shimosegawa T. Changing Nomenclature for PBC from «Primary Biliary Cirrhosis» to «Primary Biliary Cholangitis». *J Gastroenterol.* 2016; 51 (7): 748–749. doi: 10.1007/s00535-016-1223-z.
4. Abbas G, Lindor KD. Pharmacological treatment of biliary cirrhosis with ursodeoxycholic acid. *Expert Opin Pharmacother.* 2010; 11 (3): 387–392. doi: 10.1517/14656560903493460.
5. Shimoda S, Tanaka A. It is time to change primary biliary cirrhosis (PBC): New nomenclature from «cirrhosis» to «cholangitis», and upcoming treatment based on unveiling pathology. *Hepatol Res.* 2016 Mar; 46 (5): 407–415. doi: 10.1111/hepr.12615.
6. 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.
7. Hirschfield GM, Gershwin ME. The immunobiology and pathophysiology of primary biliary cirrhosis. *Annu Rev Pathol.* 2013 Jan 24; 8: 303–330. doi: 10.1146/annurev-pathol-020712-164014.
 8. Hirschfield G.M., Dyson J.K., Alexander G.J.M., Chapman M.H., Collier J., Hubscher S. et al. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut.* 2018 Sep; 67 (9): 1568–1594. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315259.
 9. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis [published correction appears in *Lancet.* 2015 Oct 17; 386 (10003): 1536]. *Lancet.* 2015; 386 (10003): 1565–1575. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00154-3.
 10. Kogiso T, Egawa H, Teramukai S, Taniai M, Hashimoto E et al. Risk factors for recurrence of primary biliary cholangitis after liver transplantation in female patients: A Japanese multicenter retrospective study. *Hepatol Commun.* 2017 May 16; 1 (5): 394–405. doi: 10.1002/hep4.1037.
 11. Pares A. Primary biliary cholangitis. Colangitis biliar primaria. *Med Clin (Barc).* 2018; 151 (6): 242–249. doi: 10.1016/j.medcli.2017.12.021.
 12. Gulamhusein AF, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis: pathogenesis and therapeutic opportunities. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020; 17 (2): 93–110. doi: 10.1038/s41575-019-0226-7.
 13. Lee YM, Kaplan MM. The natural history of PBC: has it changed? *Seminars in Liver Disease.* 2005; 25: 321–326. doi: 10.1055/s-2005-916323.
 14. Myers RP, Shaheen AA, Fong A, Burak KW, Wan A, Swain MG et al. Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a Canadian health region: A population-based study. *Hepatology* (Baltimore, MD). 2009; 50 (6): 1884–1892. doi: 10.1002/hep.23210.
 15. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2009; 50 (1): 291–308. doi: 10.1002/hep.22906.
 16. Fan X, Wang T, Shen Y, Xi X, Yang L. Underestimated male prevalence of primary biliary cholangitis in China: Results of a 16-yr cohort study involving 769 patients. *Scientific Reports.* 2017; 7 (6560).
 17. Gershwin ME, Ansari AA, Mackay IR, Nakanuma Y, Nishio A et al. Primary biliary cirrhosis: an orchestrated immune response against epithelial cells. *Immunol Rev.* 2000; 174: 210–225. doi: 10.1034/j.1600-0528.2002.017402.x.
 18. Prince MI, James OF. The epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis.* 2003; 7: 795–819. doi: 10.1016/s1089-3261(03)00102-8.
 19. Lu M, Zhou Y, Haller IV, Romanelli RJ, VanWormer JJ, Rodriguez CV et al. Increasing prevalence of primary biliary cholangitis and reduced mortality with treatment. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association.* 2017. doi: 10.1016/j.cgh.2017.12.033.
 20. Zeng N, Duan W, Chen S, Wu S, Ma H, Ou X et al. Epidemiology and clinical course of primary biliary cholangitis in the Asia-Pacific region: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int.* 2019 Nov; 13 (6): 788–799. doi: 10.1007/s12072-019-09984-x.
 21. Ali AH, Lindor KD. Obeticholic acid for the treatment of primary biliary cholangitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2016 Sep; 17 (13): 1809–1815. doi: 10.1080/14656566.2016.1218471.
 22. Richardson N, Ng STH, Wraith DC. Antigen-Specific Immunotherapy for Treatment of Autoimmune Liver Diseases. *Front Immunol.* 2020 Jul 21; 11: 1586. doi: 10.3389/fimmu.2020.01586.
 23. Gulamhusein AF, Hirschfield GM. Pathophysiology of primary biliary cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2018 Jun-Aug; 34–35: 17–25. doi: 10.1016/j.bpg.2018.05.012.
 24. Tanaka A, Leung PSC, Gershwin ME. Evolution of our understanding of PBC. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2018 Jun-Aug; 34–35: 3–9. doi: 10.1016/j.bpg.2018.05.008.
 25. Faust ThW. Recurrent Primary Biliary Cirrhosis, Primary Sclerosing Cholangitis, and Autoimmune Hepatitis After Transplantation. *Liver Transplantation.* 2001; 7 (11, Suppl 1): 99–108.
 26. Zheng J, Wang T, Zhang L, Cui L. Dysregulation of Circulating Tfr/Tfh Ratio in Primary biliary cholangitis. *Scand J Immunol.* 2017 Dec; 86 (6): 452–461. doi: 10.1111/sji.12616.
 27. Corpechot C, Chrétien Y, Chazouillères O, Poupon R. Demographic, lifestyle, medical and familial factors associated with primary biliary cirrhosis. *Journal of Hepatology.* 2010; 53 (1): 162–169. doi: 10.1016/j.jhep.2010.02.019.
 28. Gershwin ME, Mackay IR. The causes of primary biliary cirrhosis: Convenient and inconvenient truths. *Hepatology.* 2008; 47: 737–745. doi: 10.1002/hep.22042.
 29. Bogdanos DP, Baum H, Grasso A, Okamoto M, Butler P et al. Microbial mimics are major targets of crossreactivity with human pyruvate dehydrogenase in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol.* 2004 Jan; 40 (1): 31–39. doi: 10.1016/s0168-8278(03)00501-4.
 30. Arsenijevic A, Stojanovic B, Milovanovic J, Arsenijevic D, Arsenijevic N, Milovanovic M. Galectin-3 in Inflammasome Activation and Primary Biliary Cholangitis Development. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 19; 21 (14): 5097. doi: 10.3390/ijms21145097.
 31. Olmez S, Sayar S, Avcioglu U et al. The relationship between liver histology and noninvasive markers in primary biliary cirrhosis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2016; 28 (7): 773–776. doi: 10.1097/MEG.0000000000000637.
 32. Trivedi PJ, Bruns T, Cheung A et al. Optimising risk stratification in primary biliary cirrhosis: AST/platelet ratio index predicts outcome independent of ursodeoxycholic acid re-sponse. *Journal of Hepatology.* 2014; 60 (6): 1249–1258. doi: 10.1016/j.jhep.2014.01.029.
 33. Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, Coppel RL. Primary biliary cirrhosis. *Lancet.* 2011; 377: 1600–1609. doi: 10.1016/s0140-6736(10)61965-4.

34. Hohenester S, Oude-Elferink RP, Beuers U. Primary biliary cirrhosis. *Semin Immunopathol.* 2009; 31: 283–307. doi: 10.1007/s00281-009-0164-5.
35. Poupon R. Primary biliary cirrhosis: A 2010 update. *J Hepatol.* 2010; 52: 745–758. doi: 10.1016/j.jhep.2009.11.027.
36. Hytiroglou P, Gutierrez JA, Freni M, Odin JA, Stanca CM, Merati S et al. Recurrence of primary biliary cirrhosis and development of autoimmune hepatitis after liver transplant: A blind histologic study. *Hepatol Res.* 2009 Jun; 39 (6): 577–584. doi: 10.1111/j.1872-034X.2008.00483.x.
37. Warnes T, Roberts S, Smith A, Haboubi N, McMahon RF. Liver biopsy in primary biliary cholangitis: is sinusoidal fibrosis the missing key? *J Clin Pathol.* 2019 Oct; 72 (10): 669–676. doi: 10.1136/jclinpath-2019-205958.
38. Bhat M, Ghali P, Rollet-Kurhajec KC, Bhat A, Wong P, Deschenes M, Sebastiani G. Serum fibrosis biomarkers predict death and graft loss in liver transplantation recipients. *Liver Transplantation.* 2015; 21: 1383–1394. doi: 10.1002/lt.24217.
39. Chen L, Shi X, Lv G, Sun X, Sun C et al. The long-term outcomes of deceased-donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis: a two-center study in China. *Peer J.* 2020; 8: e9563. doi: 10.7717/peerj.9563.
40. Huet PM, Deslauriers J, Tran A, Faucher C, Charbonneau J. Impact of fatigue on the quality of life of patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 760–767. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.01857.x.
41. Bergasa NV. Pruritus in primary biliary cirrhosis: Pathogenesis and therapy. *Clin Liver Dis.* 2008; 12: 385–406. doi: 10.1016/j.cld.2008.02.013.
42. Martin ML, Stassek L, Blum SI et al. Development and adaptation of patient-reported outcome measures for patients who experience itch associated with primary biliary cholangitis. *J Patient Rep Outcomes.* 2019; 3 (2). <https://doi.org/10.1186/s41687-018-0090-1>.
43. Talwalkar JA, Souto E, Jorgensen RA, Lindor KD. Natural history of pruritus in primary biliary cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association.* 2003; 1 (4): 297–302. doi: 10.1016/S1542-3565(03)00134-4.
44. Mells GF, Pells G, Newton JL, Bathgate AJ, Burroughs AK, Heneghan MA et al. Impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: The UK-PBC national study. *Hepatology* (Baltimore, MD) 2013; 58 (1): 273–283. doi: 10.1002/hep.26365.
45. Hegade VS, Bolier R, Oude Elferink RP, Beuers U, Kendrick S, Jones DE. A systematic approach to the management of cholestatic pruritus in primary biliary cirrhosis. *Frontline Gastroenterology.* 2016; 7 (3): 158–166. doi: 10.1136/flgastro-2015-100618.
46. Rische E, Azarm A, Bergasa NV. Itch in primary biliary cirrhosis: A patients' perspective. *Acta Derm Venereol.* 2008; 88 (1): 34–37. doi: 10.2340/00015555-0350.
47. Прашнова МК, Райхельсон КЛ, Ковязина ВП. Персонализированный подход к оценке минеральной плотности костной ткани у женщин с первичным билиарным холангитом. *Клиническая больница.* 2018; 4 (26): 8–14. УДК: 616.361-002-06:616.71-007.234. Prashnova MK, Raikhelson KL, Kovyazina VP. Personalized approach to estimation of bone mineral density in women with primary biliary cholangitis. *Clinical hospital.* 2018; 4 (26): 8–14. UDC: 616.361-002-06:616.71-007.234.
48. Floreani A, Cazzagon N. PBC and related extrahepatic diseases. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2018; 34–35: 49–54. doi: 10.1016/j.bpg.2018.05.013.
49. Chen C, Tseng Y, Yang C et al. Increased risks of spontaneous bacterial peritonitis and interstitial lung disease in primary biliary cirrhosis patients with concomitant sjogren syndrome. *Medicine.* 2016; 95 (2): e2537. doi: 10.1097/MD.0000000000002537.
50. Ni P, Men R, Shen M et al. Concomitant Sjögren's Syndrome Was Not Associated with a Poorer Response or Outcomes in Ursodeoxycholic Acid-Treated Patients with Primary Biliary Cholangitis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2019; 2019: 7396870. Published 2019 Jun 2. doi: 10.1155/2019/7396870.
51. Gonzalez RS, Washington K. Primary Biliary Cholangitis and Autoimmune Hepatitis. *Surg Pathol Clin.* 2018; 11 (2): 329–349. doi: 10.1016/j.path.2018.02.010.
52. Абдулганиева ДИ, Одинцова АХ, Мухаметова ДД, Черемина НА. Семейные случаи аутоиммунных заболеваний печени. *Эффективная фармакотерапия.* 2019; 15 (28): 62–65. Abduganieva DI, Odintsova AKh, Mukhametova DD, Cheremina NA. family cases of autoimmune liver diseases. *Effective pharmacotherapy.* 2019; 15 (28): 62–65. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-28-62-65.
53. Бурневич ЭЗ, Попова ЕН, Пономарев АБ, Некрасова ТП, Лебедева МВ, Филатова АЛ и др. Вариантная форма аутоиммунного поражения печени (первичный билиарный холангит/аутоиммунный гепатит-перекрест), ассоциированная с генерализованным саркоидозом (клинические наблюдения и обзор литературы). *Терапевтический архив.* 2019; 91 (1): 89–94. Burnevich EZ, Popova EN, Ponomarev AB, Nekrasova TP, Lebedeva MV, Filatova AL et al. A variant form of autoimmune liver disease (primary biliary cholangitis/ autoimmune hepatitis-cross) associated with generalized sarcoidosis (clinical observations and literature review). *Therapeutic archive.* 2019; 91 (1): 89–94. doi: 10.26442/00403660.2019.01.000036.
54. Фомин ВВ, Бровко МЮ, Калашиников МВ, Шоломова ВИ, Розина ТП, Акулкина ЛА и др. Поражение печени при саркоидозе. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (4): 4–12. Fomin VV, Brovko MYu, Kalashnikov MV, Sholomova VI, Rozina TP, Akulkina LA et al. Liver damage in sarcoidosis. *Therapeutic archive.* 2019; 91 (4): 4–12. doi: 10.26442/00403660.2019.04.000179.
55. Акулкина ЛА, Бровко МЮ, Шоломова ВИ, Розина ТП, Янакаева АШ, Францусевич Л и др. Варианты поражения легких при аутоиммунных заболеваниях печени. *Терапевтический архив.* 2018; 90 (8): 107–112. Akulkina LA, Brovko MYu, Sholomova VI, Rozina TP, Yanakaeva ASH, Frantsusevich L et al. Variants of lung

- damage in autoimmune liver diseases. *Therapeutic archive*. 2018; 90 (8): 107–112.
56. Corpechot C, Carrat F, Bahr A, Chretien Y, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 2005; 128: 297–303. doi: 10.1053/j.gastro.2004.11.009.
57. Kuiper EM, Hansen BE, Metselaar HJ, de Man RA, Haagsma EB, van Hoek B, van Buuren HR. Trends in liver transplantation for primary biliary cirrhosis in the Netherlands 1988–2008. *BMC Gastroenterol*. 2010 Dec 20; 10: 144. doi: 10.1186/1471-230X-10-144.
58. Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, den Ouden-Muller JW, van Ditzhuijsen TJ, Haagsma EB et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2009; 136: 1281–1287. doi: 10.1053/j.gastro.2009.01.003.
59. Винницкая ЕВ, Абсандзе КГ, Архипова ЕВ, Иванов АН, Сбикина ЕС, Сандлер ЮГ. Первичный билиарный холангит в эпоху урсодезоксихолевой кислоты: достижения и проблемы терапии. *Доктор*. 2019; 3 (158): 33–39. Vinnitskaya EV, Absandze KG, Arkhipova EV, Ivanov AN, Sbikina ES, Sandler YuG. Primary biliary cholangitis in the era of ursodeoxycholic acid: achievements and problems of therapy. *Doctor*. 2019; 3 (158): 33–39. doi: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-33-39.
60. Шульпекова ЮО, Шульпекова НВ, Семенистая МЧ, Усанова АА, Павлов ЧС, Кардашева СС. Клиническое и патогенетическое обоснование применения урсодезоксихолевой кислоты в лечении желчнокаменной болезни. *Русский медицинский журнал* (Москва). 2017; 25 (10): 745–749. Shulpekova YuO, Shulpekova NV, Semenistaya MCh, Usanova AA, Pavlov ChS, Kardasheva SS. Clinical and pathogenetic justification of the use of ursodeoxycholic acid in the treatment of cholelithiasis. *Russian Medical Journal* (Moscow). 2017; 25 (10): 745–749.
61. Wong LL, Hegade VS, Jones DEJ. What Comes after Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary Cholangitis? *Dig Dis*. 2017; 35 (4): 359–366. doi: 10.1159/000467547.
62. Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1261–1273.
63. Floreani A, Mangini C. Primary biliary cholangitis: Old and novel therapy. *Eur J Intern Med*. 2018; 47: 1–5. doi: 10.1016/j.ejim.2017.06.020.
64. Shah RA, Kowdley KV. Current and potential treatments for primary biliary cholangitis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2019; 5 (3): 306–315. doi: 10.1016/s2468-1253(19)30343-7.
65. Райхельсон КЛ, Кондрашина ЭА. Адемeтионин в лечении повышенной утомляемости/слабости при заболеваниях печени: систематический обзор. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (2): 134–142. Raikhelson KL, Kondrashina EA. Ademetionin in the Treatment of increased fatigue/weakness in liver diseases: a systematic review. *Therapeutic archive*. 2019; 91 (2): 134–142. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000130.

Статья поступила в редакцию 25.11.2020 г.
The article was submitted to the journal on 25.11.2020