

Е.Н.Широкова.

## **ПЕРВИЧНЫЙ БИЛИАРНЫЙ ЦИРРОЗ**

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) - воспалительное заболевание междольковых и септальных желчных протоков, по-видимому, иммунной природы, при котором постепенно разрушаются внутрипеченочные желчные протоки, что ведет к дуктопении и персистирующему холестазу с развитием в терминальной стадии печеночной недостаточности.

### ***Эпидемиология.***

ПБЦ болеют преимущественно женщины среднего возраста независимо от расовой принадлежности. В структуре мировой смертности от всех циррозов печени доля ПБЦ составляет почти 2%. Заболевание встречается с частотой 19-151 случай на 1 млн населения.

Вероятность заболевания в семьях, где имеется больной ПБЦ, в 1000 раз больше, чем в общей популяции.

### ***Морфология.***

Выделяют четыре морфологические стадии ПБЦ.

- I- Хронический негнойный деструктивный холангит. Портальный гепатит.
- II- Проплиферация желчных канальцев. Перипортальный гепатит.
- III- Склерозирование. Мостовидные некрозы, септальный фиброз.
- IV- Цирроз печени.

### **Клиническая картина.**

У 48-60% больных заболевание выявляют на бессимптомной стадии по измененным анализам крови, которые выполняют по причинам, не связанным с заболеванием печени.

***Кожный зуд.*** Основные симптомы ПБЦ обусловлены длительно существующим холестазом.

Самый ранний специфический симптом - кожный зуд, усиливающийся в ночное время. Зуд может первоначально возникнуть в последнем триместре беременности и персистировать после родов. Зуд редко проходит спонтанно до последней стадии цирроза, когда единственным возможным лечением является пересадка печени. Этиология зуда неизвестна. Он обусловлен не задержкой первичных и вторичных желчных кислот, а другими веществами, которые в норме секретируются в желчь и связываются с холецирамино и колестиполом. Предполагают также в качестве возможной причины повышенный опиоидэргический тонус, связанный с хроническим холестазом.

Наиболее распространенный на ранних стадиях заболевания симптом - ***слабость***, наблюдаемая у 78% пациентов.

**Мальабсорбция.** Нарушение секреции желчи ведет к снижению поступления желчных кислот в просвет кишечника. Пациентов беспокоят ночная диарея, объемный пенистый стул и потеря массы тела, несмотря на хороший аппетит и увеличение калорийности пищи. Нарушается всасывание жирорастворимых витаминов А, D, Е, К и кальция. Мальабсорбция может также развиваться вследствие внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, что встречается у больных с сопутствующим синдромом Шегрена.

**Остеопороз.** Остеопения выявляется почти у 25% больных ПБЦ. Остеомаляция развивается редко - только у пациентов с развернутыми стадиями ПБЦ, находящихся на постельном режиме и недостаточное время пребывающих на солнце. Клинические признаки остеопороза - боль в костях, спонтанный перелом тел позвонков и переломы ребер. Реже встречаются переломы длинных костей.

**Физикальное исследование больного.** Заболевание может протекать бессимптомно. При симптоматическом течении ПБЦ у 70% больных определяется гепатомегалия, а у 35% - спленомегалия. Кожные покровы гиперпигментированы и напоминают выдубленную кожу, что на ранних стадиях ПБЦ обусловлено меланином, а не билирубином. Из-за мучительного зуда нередко обнаруживают распространенные ссадины.

Желтуха обычно присоединяется позднее зуда. Наличие ксантелазм и ксантом коррелирует с гиперхолестеринемией. Редко встречается кольцо Кайзера-Флейшера, обусловленное накоплением меди. На конечных стадиях ПБЦ наблюдаются телеангиэктазии, преходящая потеря мышечной массы проксимальных частей конечностей, асцит и отеки, свидетельствующие о циррозе.

### **История заболевания и прогноз.**

При бессимптомном течении болезни предполагаемая продолжительность жизни больше, чем у больных с клиническими проявлениями. Средняя выживаемость

больных с клиническими проявлениями заболевания составляет 7,5 - 10 лет, при бессимптомном течении - 10 -16 лет. У больных с III и IV гистологическими стадиями средняя продолжительность жизни не превышает 7 лет.

Клинические проявления у большинства больных с бессимптомным течением ПБЦ развиваются в течение 2-4 лет от момента установления диагноза. Наличие и титр АМА не влияют на выживаемость.

Очень хорошо с выживаемостью коррелирует уровень гипербилирубинемии (Табл.1.).

**Таблица 1. Ожидаемая выживаемость больных ПБЦ в зависимости от уровня гипербилирубинемии.**

Уровень билирубина в сыворотке крови, мкмоль/л (мг%)	Ожидаемая выживаемость, годы
< 34 (<2)	<8-13
35-100 (2-6)	2-7
>100 (>6)	<2

Появление признаков печеночно-клеточной недостаточности, таких как некорректируемая коагулопатия, свидетельствует о терминальной стадии заболевания.

Уровень билирубина присутствует во всех моделях выживаемости. Наиболее широко используется модель клиники Мейо, не зависящая от данных биопсии печени. В этой модели учитываются возраст, уровни билирубина и альбумина в сыворотке, протромбиновое время, наличие отеков (табл. 2).

**Таблица 2. Модель прогнозирования выживаемости клиники Мейо.**

- 0,04 (возраст)
- +0,87ln (билирубин)
- -2,53 ln (альбумин)
- +2,38 ln (протромбиновое время)
- +0,86 (отеки)

Индекс Мейо, оптимальный для выполнения трансплантации печени, равен 5,9-7,8.

**Диагностика. Лабораторные данные.** Маркеры холестаза, биохимические тесты редко оказываются диагностически значимыми для больных ПБЦ. Вначале

повышаются уровни щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП). Они остаются повышенными на протяжении всего заболевания, однако степень повышения имеет небольшое значение для прогноза.

В начале заболевания незначительно повышен уровень трансаминаз - аланиновой (АлАТ) и аспарагиновой (АсАТ), что также прогностически мало значимо. Уровень билирубина сыворотки повышается по мере прогрессирования заболевания.

Содержание альбумина и протромбина сыворотки в начале заболевания остается в пределах нормы и снижается на поздних стадиях заболевания, что является плохим прогностическим признаком.

Антимитохондриальные антитела (АМА) положительны у 95% больных. АМА - это семейство антител, которое взаимодействует с различными антигенами митохондрий. Специфичными для ПБЦ считаются анти-M2, которые направлены непосредственно против дигидролипоилацетилтрансферазы (E2) пируватдегидрогеназного комплекса внутренней мембраны митохондрий.

Повышены уровень IgM и, по меньшей мере у половины пациентов, уровень холестерина. Увеличивается содержание липопротеинов высокой плотности и содержание меди в печени и моче при повышенном или нормальном уровне сывороточного церулоплазмينا.

Для обнаружения сопутствующего гипотиреоза наиболее точным методом является определение содержания тиреотропного гормона.

**Биопсия печени.** Результаты биопсии позволяют установить диагноз ПБЦ и оценить продолжительность заболевания. Данные биопсии необходимы также для определения прогноза и эффективности терапии.

**Инструментальные методы.** Дополнительные методы исследования используют для исключения обструкции желчных протоков. Ультразвуковое исследование (УЗИ) - неинвазивный метод, обычно достаточный для исключения обструкции желчных протоков. Компьютерную томографию применяют в тех случаях,

когда УЗИ технически невыполнимо. К эндоскопической холангиографии прибегают у АМА-негативных пациентов для исключения первичного склерозирующего холангита.

**Диагноз** основывается на совокупности клинико-лабораторных данных и биопсии печени (Рис.1). Диагноз ПБЦ вероятен, если повышен уровень ЩФ и IgM, положительны АМА. Диагноз следует подтверждать данными биопсии печени для определения гистологической стадии и прогноза.

Рис.1 **ПБЦ: диагностика.**

### ***Клинические признаки***

Кожный зуд, сопровождающийся медленно прогрессирующей желтухой  
Гепатомегалия

### ***Лабораторные данные***

Холестаз по данным биохимических проб:

- сывороточный билирубин - 2N
- щелочная фосфатаза -4N
- аспаратаминотрансфераза - 2N

Титр АМА в сыворотке крови - 1:40

### ***Морфология***

Соответствующие изменения в биоптатах печени

### **Лечение.**

*Купирование симптомов хронического холестаза - кожного зуда.*

Холестирамин - неабсорбируемая смола, облегчающая зуд более чем у 90% больных. Доза обычно 4г 3 раза в день, лучше во время приема пищи. В зависимости от тяжести холестаза зуд уменьшается через 1-4 дня от начала лечения.

*Антигистаминные средства* изредка помогают на ранних стадиях заболевания при несильном зуде. Их действие, вероятно, обусловлено индукцией сна.

*Гидрохлорид колестипола* (смола аммония) эффективен как холестирамин, может использоваться у больных, которые не могут принимать холестирамин из-за его вкусовых качеств.

Антибиотик *рифампицин* назначается как препарат второй очереди в дозе 150 мг 2-3 раза в сутки. Эффективность терапии оценивается через месяц от начала лечения. При его применении возможно развитие неконъюгированной гипербилирубинемии, гепатита, тромбоцитопении, поражение почечных канальцев. Рифампицин улучшает биохимические показатели у больных ПБЦ.

В случаях резистентного к терапии зуда в клинических исследованиях используют антагонисты опиатов, *наллоксон* в/в и *налтрексон* перорально,.

Другие противозудные средства: урсодезоксихолевая кислота, фенобарбитал, преднизолон, метилтестостерон, фототерапия ультрафиолетовыми лучами, плазмоферез .

**Мальабсорбция.** Мальабсорбция жирорастворимых витаминов соответствует тяжести холестаза.

Витамины назначают перорально отдельно с холестриамином, так как последний может связывать и подавлять их абсорбцию в кишечном тракте. Витамин К принимают внутрь по 5мг в сутки, витамин А- по 10000-25000 МЕ/сут, витамин Е - 400-1000 единиц в день, 25-ОН витамин D - по 20 мкг 3 раза в неделю. Необходим дополнительный прием кальция.

Лечение стеатореи предусматривает диету с низким содержанием жира, обогащенную триглицеридами со средней длиной цепи (ТСЦ) для поддержания адекватного поступления калорий. Ежедневная доза составляет 60 мл масла с ТСЦ. У некоторых больных ПБЦ с синдромом Шегрена развивается внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, которую корректируют заместительной ферментной терапией.

**Остеопороз.** Назначают витамин D, кальций, кальцитонин, УДХК, однако лечение недостаточно эффективно.

У больных ПБЦ может развиваться железодефицитная анемия вследствие скрытых кровопотерь из желудочно-кишечного тракта. Для выявления варикозно-расширенных вен пищевода и портальной гипертензионной гастропатии необходима эзофагогастродуоденоскопия.

### **Патогенетическое лечение .**

*Урсодезоксихолевая кислота (УРСОСАН).* УДХК является препаратом выбора. Длительный прием УДХК улучшает биохимические показатели, включая уровень сывороточного билирубина, улучшает выживаемость, замедляет гистологическую прогрессию, развитие цирроза и портальной гипертензии. Риск развития варикозно расширенных вен пищевода в течение 4-х лет снижается с 58% до 16%, но на возникновение кровотечений из них прием УДХК не влияет.

Выделяют три возможных механизма действия УДХК при холестатических поражениях печени:

- первый - стимуляция нарушенной секреции желчи, прежде всего эндогенных гидрофобных желчных кислот, способных повреждать клетки печени;
- второй - протективное действие на желчные протоки, выражающееся в мембраностабилизирующем эффекте по отношению к эпителию желчных протоков;
- третий - антиапоптотическое действие, связанное с уменьшением освобождения цитохрома С.

Четырехлетняя терапия УДХК увеличивает время до пересадки печени.

УРСОСАН назначается в дозе 13-15 мг/кг/сутки однократно вечером либо в два приема. Однократный прием предпочтителен. При неэффективности стандартных доз УДХК возможно применение высоких доз препарата – 20 мг/кг/сутки. УРСОСАН хорошо переносится, побочные эффекты, обычно это диарея, развиваются редко.

Поскольку ПБЦ - аутоиммунное заболевание, логичным подходом к терапии является использование иммунодепрессантов.

В связи с минимальной эффективностью (либо отсутствием эффекта) и/или выраженными побочными действиями для лечения ПБЦ не рекомендуются азатиоприн, хлорамбуцил, циклоспорин, D-пеницилламин, талидомид, колхицин.

Возможно применение метотрексата у пациентов с отсутствием биохимического ответа на прием УДХК.

Использование кортикостероидов нежелательно в связи с тем, что на фоне приема преднизолона ухудшается остеопороз. Перспективна комбинация УДХК с будесонидом (глюкокортикоидом II поколения), оказывающим минимальное влияние на гипофизарно-гипоталамо-адреналовую ось и плотность костной ткани.

**Трансплантация печени.** Трансплантация увеличивает выживаемость и остается единственным средством лечения ПБЦ.

Трансплантация печени показана больным с последней стадией ПБЦ, т.е. циррозом, осложнившимся кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, рефрактерным асцитом, печеночной энцефалопатией, тяжелым остеопорозом со спонтанными переломами костей, кахексией, уровнем сывороточного альбумина ниже 2,8 г/дл, уровнем сывороточного билирубина - выше 10 мг/дл.

Показанием к трансплантации печени является также некупирующийся кожный зуд. Однолетняя выживаемость после трансплантации печени среди больных ПБЦ составляет 85-90%. При проведении адекватной иммуносупрессивной терапии рецидивы заболевания после трансплантации развиваются редко.