



О.Я. Бабак,  
Е.В. Колесникова, Ю.Н. Клименко  
ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины»,  
Харьков

## Новое в этиопатогенезе и фармакотерапии первичного билиарного цирроза печени

### Ключевые слова

Первичный билиарный цирроз печени, этиология, патогенез, лечение.

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) — хроническое холестатическое заболевание печени аутоиммунного генеза, встречающееся преимущественно у женщин среднего возраста, характеризующееся аутоиммунным разрушением внутрипеченочных желчных протоков малого и среднего размера с развитием деструкции печеночной ткани и фиброзных изменений, а также повышением титров антимитохондриальных антител (АМА), специфических для данного заболевания антинуклеарных антител (ANA) сыворотки крови. Согласно статистическим данным, частота встречаемости ПБЦ составляет 42 случая на 100 000 населения.

В 40 % случаев заболевание протекает асимптомно. При этом типичная манифестация характеризуется повышением маркеров холестаза —  $\gamma$ -глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы. Гипербилирубинемия обычно развивается позже. Чаще всего пациенты с ПБЦ предъявляют неспецифические жалобы (на боль в животе, в суставах, а также желтуху и выраженные явления астенического синдрома).

Диагноз ПБЦ основывается на определении в сыворотке крови триады аутоантител к митохондриальным антигенам, синдрома холестаза и гистологических изменений в печени.

Известна гистологическая дифференциация четырех стадий ПБЦ. Важно отметить, что взятие печеночного биоптата малых размеров может привести к недостоверной оценке стадии и степени тяжести болезни, потому что гистологические изменения начинаются не только фокусно, но и имеют различную локализацию. Без ле-

чения ПБЦ медленно прогрессирует к циррозу, печеночной недостаточности и смерти, если не выполняются трансплантация печени.

В последние годы достигнуты определенные успехи в понимании сущности сложных иммунопатогенетических механизмов, лежащих в основе развития и прогрессирования ПБЦ. Это приобретает особое значение ввиду того, что знание иммуноопосредованных процессов, развивающихся при ПБЦ, позволяет контролировать течение заболевания и предотвращать развитие осложнений.

ПБЦ рассматривается как органоспецифическое заболевание, а присутствие в плазме АМА и аутореактивных Т- и В-лимфоцитов, наряду с признаками других аутоиммунных заболеваний, свидетельствует в пользу аутоиммунной этиологии ПБЦ. Хотя у большинства пациентов с ПБЦ наблюдаются АМА к Е2-субъединице митохондриального пируватдегидрогеназного комплекса (PDC), прямой взаимосвязи между уровнем АМА и тяжестью болезни не отмечено. Однако примерно у одной трети пациентов выявляют органоспецифические ANA, что увеличивает риск прогрессирования болезни [17].

Отмечены высокая конкордантность заболевания у однояйцевых близнецов, более частая встречаемость ПБЦ у родственников первой линии [13], X-хромосомной патологии (у женщин с ПБЦ в подавляющем большинстве встречается потеря одной X-хромосомы в периферических лейкоцитах) [23]. Все это является свидетельством мультифакториальной генетической природы ПБЦ.

## Генетические аспекты ПБЦ

ПБЦ является мультифакториальным заболеванием, развитие которого зависит от взаимодействия генетических и внешних факторов. Есть данные о решающем значении генетической предрасположенности в патогенезе данного заболевания:

1) конкордантность ПБЦ у монозиготных близнецов составляет 63 %, являясь одной из самых высоких среди аутоиммунной патологии [42];

2) почти у 6 % пациентов с ПБЦ родственники первой линии также страдают этим заболеванием [13];

3) соотношение заболеваемости у женщин и мужчин составляет 8:1, подтверждая значение нарушений X-хромосомы в развитии ПБЦ. Отмечено, что у женщин с ПБЦ частота встречаемости моносомии по X-хромосоме в периферических лейкоцитах значительно выше по сравнению со здоровыми женщинами той же возрастной категории [15, 23]. Интересно, что подобные генетические нарушения были также обнаружены у женщин с системным склерозом и аутоиммунным тиреоидитом, но не системной красной волчанкой [32];

4) ПБЦ отличается от других аутоиммунных заболеваний отсутствием четких связей между аллелями основных систем тканевой гистосовместимости (МНС, HLA). На сегодняшний день подтверждены только слабые локальные связи между аллелями HLA DRB1\*08, хотя в последнее время появились и новые данные о защитных взаимосвязях HLA DRB1\*11 и \*13 [11, 16].

В последние годы предпринимают попытки установить локусы генов, ассоциированных с развитием билиарного цирроза печени, однако семейные исследования по изучению сцепления генов не проводили. Тем не менее предлагают мультиударную (multi-hit) генетическую модель возникновения ПБЦ. Согласно этой модели, различные генетические факторы, в том числе и индивидуальная восприимчивость, детерминируют развитие ПБЦ, а определенная совокупность внешних причин способствует прогрессированию заболевания. Показано, что развитие ПБЦ может быть связано с мутациями в зародышевой линии либо соматическими мутациями клеток предшественников гемопоэза [12].

Не вызывает сомнения тот факт, что для развития ПБЦ необходимы генетические предпосылки, однако они не объясняют в полной мере манифестацию заболевания или преимущественное распространение его у женщин. В связи с этим предметом изучения стала роль некоторых внешних факторов, которые могут провоцировать начало или способствовать прогрессированию ПБЦ.

## Внешние факторы, участвующие в развитии ПБЦ

### *Роль молекулярной мимикрии*

Многие годы изучают взаимосвязь аутоиммунных и инфекционных болезней. У лиц с генетической предрасположенностью к ПБЦ инфекционные агенты могут инициировать или усугублять аутоиммунное заболевание несколькими путями [44].

Роль бактериальной инфекции в этиопатогенезе ПБЦ связывают с молекулярной (эпитопной) мимикрией. Механизм молекулярной мимикрии заключается в наличии у инфекционного агента эпитопа, структурно схожего с аутоантигеном, который вызывает перекрестный иммунный ответ [6]. Еще один механизм — распространение эпитопа — заключается в усилении инфекцией текущего аутоиммунного процесса путем локальной активации антиген-презентирующих клеток (АРС) и гиперпродукции антигенов. Вирусы могут стимулировать поликлональную активацию В-лимфоцитов, которые в свою очередь усиливают выработку антител и иммунных комплексов, способных повреждать собственные ткани. И вирусные, и бактериальные суперантигены могут связываться с широким спектром молекул МНС 2-го класса и с цепью бета-рецепторов Т-клеток. Суперантигены могут ускорять процессы Т-клеточноопосредованного иммунного ответа за счет примирования большого количества Т-лимфоцитов независимо от их специфичности. Кроме того, сам микроорганизм может вызывать аутоиммунный ответ путем неспецифической активации, то есть усиления продукции цитокинов, способствующих распространению аутореактивных Т-клеток [6].

Некоторые инфекционные агенты рассматривают в качестве возможных этиологических факторов развития ПБЦ. Молекулярная мимикрия человеческих митохондриальных эпитопов и микробных антигенов является наиболее часто обсуждаемым вопросом и рассматривается в качестве одного из механизмов развития ПБЦ [8]. PDC-E2 — основной антимиохондриальный аутоантиген организма человека, который присутствует у различных биологических видов. Он имеет наибольшую степень сходства с микробными PDC — *E. coli*, *Helicobacter pylori*, цитомегаловирусной инфекцией и др. [8]. К тому же АМА больных ПБЦ перекрестно реагируют с бактериальными PDC-E2, а анти-PDC IgG могут обнаруживать у пациентов с инфекционным заболеванием без поражения печени.

Важно отметить, что молекулярное сходство и перекрестная реактивность не являются сами по

себе причиной возникновения ПБЦ. Изначальный иммунный ответ не обязательно ассоциирован с микроорганизмом. Тем не менее в последние годы идентифицирован микроорганизм, который, вероятно, играет роль провоцирующего фактора в развитии ПБЦ. Им является грамотрицательная бактерия *Novosphingobium aromaticovorans*, способная метаболизировать ксенобиотики [28].

#### *Escherichia coli*

Высокая заболеваемость инфекциями мочевыводящих путей, вызванными *E. coli* (35 % женщин с ПБЦ), и особенно случаи новой восходящей инфекции позволили рассматривать *E. coli* в качестве возможного этиологического фактора ПБЦ. R-формы (шероховатые) колоний *E. coli* были обнаружены у 100 % больных ПБЦ (22 человека), у 25 % пациентов с другими болезнями печени и только у 1 из 20 здоровых. Согласно результатам нескольких исследований, молекулярная мимикрия и перекрестная реактивность PDC-E2 человека и *E. coli* являются одними из механизмов развития заболевания. Сродство античеловеческих PDC-E2 к PDC-E2 *E. coli* в 100 раз выше у больных ПБЦ. Т-клетки человека вступают во взаимосвязь с пептидами *E. coli* PDC-E2 и OGDC-E2, в то время как Т-клетки, специфические для OGDC-E2, вступают в реакцию с человеческими митохондриальными аутоантигенами [24].

Антитела к PDC *E. coli* чаще выявляют на поздних стадиях заболевания и в низких титрах, в то время как титры антител к другим ксенобиотикометаболизирующим грамотрицательным бактериям, например *Novosphingobium aromaticovorans*, в 1000 раз выше и могут обнаруживаться на ранних стадиях заболевания.

#### *Chlamydia pneumoniae*

Доказано участие *Chlamydia pneumoniae* в развитии не только пневмонии, но и других хронических воспалительных процессах, таких как атеросклероз, рассеянный склероз и саркоидоз. Гипотеза о возможном вовлечении *C. pneumoniae* в качестве провоцирующего либо даже этиологического фактора развития ПБЦ была предложена после проведения исследования, в котором у 39 пациентов с ПБЦ в 100 % случаев в биоптате печени была обнаружена ДНК *C. pneumoniae*, в то время как в контрольной группе из 105 биоптатов ДНК — только в 8,5 % [1].

Два других исследования не подтвердили связи между *C. pneumoniae* и ПБЦ. В одном из них у пациентов с ПБЦ не наблюдалось повышения ни хламидийной рРНК, ни антигенов; в другом —

уровень IgG *C. pneumoniae* у больных ПБЦ не был достоверно выше, чем у больных циррозом в исходе гепатита [45].

#### *Helicobacter pylori*

Не вызывает сомнения роль инфекции *H. pylori* в развитии хронического гастрита, язвенной болезни желудка, карциномы желудка и MALT-лимфомы, а также многих экстрагастральных заболеваний. Была отмечена микробная мимикрия белков *H. pylori* и человеческой пируватдегидрогеназы [8]. В то же время никакие клинические либо серологические взаимосвязи между ПБЦ и *H. pylori* не обнаружены. Инфицированность *H. pylori* у больных ПБЦ не была выше по сравнению со здоровыми лицами [28]. Два других исследования не подтвердили более высокую частоту обнаружения ДНК *H. pylori* в ткани печени у больных ПБЦ [9].

#### *Mycobacterium*

Микобактериальные инфекции, в частности *Mycobacterium gordonae*, предположительно могут участвовать в патогенезе ПБЦ. Установлена перекрестная активность иммунной сыворотки больных ПБЦ с экстрактом *M. gordonae*, а также перекрестная реактивность антител к белкам *M. gordonae* с человеческими митохондриальными антителами у одной и той же группы. В то же время при проведении других исследований не удалось установить наличия иммунных реакций между микобактериями и сывороткой больных ПБЦ либо обнаружить ДНК микобактерии в ткани печени пациентов с ПБЦ [46].

#### Вирусные инфекции

Есть данные о возможном влиянии некоторых вирусов на развитие ПБЦ. Установлена связь между вирусом, сходным с фактором рака молочных желез мышей (вирусом Биттнера), и ПБЦ, однако эта связь воспроизведена не была. Недавно были обнаружены повышенные титры ранних антигенов вируса Эпштейна — Барр в сыворотке больных ПБЦ [7]. Другим представителем семейства герпесвирусов является цитомегаловирус, белковые последовательности в структуре которого также сходны с PDC-последовательностями у человека [2, 8].

Важно отметить, что существует еще один вариант антигенной мимикрии, который развивается под влиянием ксенобиотиков. Эти чужеродные соединения способны изменять, видоизменять либо присоединяться к определенным частям белков, тем самым приводя к модификации молекулярной структуры нативных белков, что достаточно для стимуляции иммунного отве-

та [39]. Это приводит к перекрестному распознаванию собственных молекул, что в свою очередь поддерживает хронический иммунный ответ. Поскольку большинство ксенобиотиков метаболизируется в печени, риск возникновения гепатоспецифических изменений белков повышается. В исследованиях продемонстрировано, что отдельные химические/ксенобиотические соединения могут стимулировать АМА, а также лучше распознаются иммунной системой у больных ПБЦ. Они часто встречаются в повседневной жизни — в пищевых приправах и косметике [5, 38]. Использование косметики, возможно, частично объясняет большую предрасположенность к ПБЦ женщин.

### Механизмы развития ПБЦ

В течение многих лет ведут активные исследования с целью расширить наши представления о патогенетических механизмах развития и прогрессирования ПБЦ. Тем не менее продолжает оставаться неразрешенным вопрос: почему при данной патологии происходит первичное поражение именно билиарных эпителиоцитов (БЭ), хотя PDC (пируват-дегидрогеназные)-антигены содержатся во всех остальных тканях? Результаты последних исследований показали, что решающее значение в разрушении протоков имеет усиленный апоптоз БЭ [31]. Кроме того, имеются предположения о возможных механизмах влияния апоптоза БЭ на тканеспецифическую аутоиммунную реактивность при ПБЦ.

#### *Свойства и функции билиарных эпителиоцитов*

Для ПБЦ характерно разрушение внутрипеченочных желчных протоков малого и среднего размера, выстланных БЭ (холангиоцитами). БЭ вырабатывают молекулы адгезии, способствующие прилипанию и распознаванию лимфоцитов. Они как в здоровой, так и в пораженной печени способны усиливать экспрессию молекул адгезии, ICAM-1 и других, TNF- $\alpha$ , интерферон- $\gamma$ , IL-1 [49] под воздействием провоспалительных цитокинов [21].

Выработка адгезивных молекул на поверхность клетки и стимуляция цитокинами, количество которых в случае воспалительного процесса резко возрастает, позволяет БЭ регулировать интенсивность и локализацию воспалительных реакций. Другим свойством является их способность действовать в качестве антигенпрезентирующих клеток (APCs). Исследования показывают, что БЭ вырабатывают HLA II класса и что их продукция повышается при повреждении или стимуляции  $\gamma$ -интерфероном и IL-1. Кроме того, БЭ вырабатывают добавочные мо-

лекулы, отвечающие за стимуляцию Т-клеток, CD80, 86 (B7-1, B7-2). Подобная взаимосвязь с Т-лимфоцитами также может влиять на разрушение желчных протоков, что является одним из главных показателей прогрессирования болезни.

Данные последних лет свидетельствуют об апоптозе как основном механизме дуктопении. Harada и соавторы продемонстрировали склонность к апоптозу у больных с ПБЦ под влиянием взаимодействия CD95 (Fas) и CD178 (FasL) в БЭ. Несколько позже было установлено, что апоптотические БЭ вырабатывают CD40, Fas, FasL и что продукция последних повышается при стимуляции CD154 (CD40L).

Апоптотические клетки фагоцитируются БЭ, и таким образом они могут служить аутоантигенами [3, 4]. Полученные результаты подтверждают теорию о том, что специфические тканевые повреждения при ПБЦ вызваны клеточными типоспецифическими различиями при апоптозе и фагоцитозом апоптотических клеток. Антигенные свойства молекул БЭ также могут иметь значение. Как и другие эпителиальные клетки, БЭ активно переносят IgA, которые при ПБЦ являются специфичными к PDC-E2. При ПБЦ эти АМА типа IgA обнаруживают почти во всех жидкостях организма, включая слюну, мочу и желчь. Fukushima и соавторы установили наличие аналогичных антител на апикальной поверхности и в цитоплазме БЭ, а также в аллотрансплантате печени у пациентов с рецидивом ПБЦ после пересадки печени.

Иммуногенные свойства БЭ при ПБЦ представлены в табл. 1.

#### *В-лимфоциты и аутоантитела*

АМА высокоспецифичны для ПБЦ, их обнаруживают почти у 100 % пациентов при диагностических тестах с использованием рекомбинантных антигенов [27]. Они направлены против 2-оксациддегидрогеназного комплекса (2-OADC), располагающегося на внутренней мембране митохондрии. Из них основным антигеном является E2-субъединица пируват-дегидрогеназного комплекса (PDC-E2). С меньшей частотой встречаются антигены к другим 2-OADC, а именно к 2-оксиглутаратдегидрогеназе (OGDC-E2) и разветвленной цепи 2-оксациддегидрогеназы (BCOADC-E2). Данные о PDC-E2 аутоантигенах приведены в табл. 2.

Патогенетическая роль АМА не изучена, поскольку связей между их уровнем и клиническими проявлениями не выявлено. Но в то же время у экспериментальных животных не зафиксированы случаи обнаружения АМА при одновре-

Таблица 1. **Иммунопатологические характеристики билиарного эпителия при ПБЦ** (по М.Е. Gershwin)

Показатель	Норма	ПБЦ
Выработка PDC-E2	+	+++
Молекулы адгезии		
ICAM-1;	+	++
VCAM-1;	-/+	+
LFA-1;	-/+	+
E-селектин		++
Билиарные внутриэпителиальные лимфоциты	Крупные желчные протоки, мало CD4+	Мелкие желчные протоки, повышен уровень CD4+, CD28+
Молекулы, связанные с		
Fas (CD95);	—	+
гранзим В;	—	-/+
перфорин;	—	-/+
bcl-2	++	—
Фагоцитоз БЭ апоптотических эпителиоцитов	—	++
Цитокины		
INF- $\gamma$ ;	—	++
IL-2;	—	++
IL-6;	—	++
рецептор IL-6;	—	-/+
TNF- $\alpha$ ;	-/+	++
рецептор TNF	-/+	++

менном отсутствии явного поражения печени, подобного таковому при ПБЦ [12, 26].

Кроме AMA, для данного заболевания характерно также наличие ANA. К ПБЦ-специфическим ANA-реагентам относятся:

1) гликопротеины ядерных пор gp210 и p62, присутствующие примерно у 30 % больных ПБЦ и достоверно чаще встречающиеся у AMA-негативных пациентов. Уровень этого подвида ANA коррелирует с тяжестью и прогрессированием болезни [25];

2) Sp100 (белок ядерных гранул) и PML (белок промиелоцитарной лейкемии), которые при иммунофлюоресценции представляют характер-

ную четкую панель ядерных пятен. Оба белка специфичны для ПБЦ, частота их встречаемости составляет 20–30 %;

3) антицентромерные антитела (10 % случаев), часто сочетающиеся с синдромом ограниченной склеродермии. Установлено, что они являются предиктором развития портальной гипертензии при ПБЦ [25, 50].

#### *T-лимфоциты*

В патогенез ПБЦ вовлечены аутореактивные CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клетки. И те, и другие могут быть выделены из биоптатов печени больных ПБЦ, а также могут распознавать эпитопы PDC-E2. Более того, установлено последовательное наложение PDC-E2-специфических эпитопов Т- и В-клеток. Эти два основных подвида Т-лимфоцитов распознают одни и те же либо близкие последовательности аминокислот в пределах одних эпитопов, подтверждая тем самым гипотезу об общности триггерных механизмов, потенциальной молекулярной мимикрии.

#### *Врожденный иммунитет*

Естественный иммунитет является первой линией защиты от инфекционных агентов и новообразований, однако его влияние на приобретенный иммунитет установлено сравнительно недавно и его роль в развитии аутоиммунных реакций лишь частично изучена [19]. Целлюлярные компоненты естественного иммунитета, такие как дендритические и другие антиген-презентирующие клетки (APC), а также Т-клетки-киллеры (НКТ), регулируют количество и качество последующих приобретенных аутоиммунных ответов, включая антигенспецифические и Т-клеточные реакции. Естественный иммунитет у лиц с ПБЦ характеризуется усиленным ответом на патогенные стимулы, что подтверждается более высоким уровнем провоспалительных цитокинов, секретируемых *in vitro* моноцитами после введения микроорганизмов [23]. Согласно результатам исследований Chuang и соавторов, при ПБЦ наблюдается значительное повышение среднего и абсолютного количества НКТ в крови и печени. Более того, цитотоксическая активность и выработка перфорина изолированными

Таблица 2. **Митохондриальные и нуклеарные антигены при ПБЦ**

Антигены	Аутоантигены
Митохондриальные антигены	E2-субъединица 2-OADC Пируватдегидрогеназный комплекс
Нуклеарные антигены	PDC-E2, OGDC-E2, BCOADC-E2 E3BP, PDC E1 $\alpha$ gp210, нуклеопорин 62 Sp100, PML
	Множественные ядерные пятна Антицентромеры

T-клетками-киллерами существенно усиливаются при повышении уровня IL-8 и экспрессии CD128a (IL-8 рецептор). И наоборот, уровни IFN- $\gamma$ , IL-6 и IL-8, синтезируемых NKT, у больных ПБЦ значительно снижены по сравнению с контрольной группой.

Сам по себе гиперответ врожденного иммунитета недостаточен для развития нарушений естественной иммунной толерантности, однако данные изменения могут влиять на инициацию и поддержание приобретенного иммунного ответа.

### Цитокины

При ПБЦ наблюдается превалирование цитокинов T-хелперов 1-го типа (Th<sub>1</sub>) в плазме крови и печени, наряду с гиперпродукцией билиарными эпителиоцитами TNF- $\alpha$  и соответствующих рецепторов. Обсуждается вовлечение цитокин-цитоклин-рецепторных взаимосвязей в патогенез ПБЦ [10]. Помимо T-лимфоцитов и NKT, как основных продуцентов цитокинов, В-клетки, эндотелиоциты, макрофаги и другие клетки также участвуют в их выработке. Кроме того, генетическая предрасположенность, наличие стимулирующих молекул, вид и величина антигенного стиму-

ла могут влиять на процесс дифференцировки Th<sub>0</sub>-клеток в T-хелперы 1-го либо 2-го типа, вырабатывающих свойственные им цитокины.

На ранних стадиях ПБЦ цитокины участвуют в трансформировании TGF- $\beta$ , дефицит которого приводит к нарушению иммунорегуляторных функций.

### Этапы развития ПБЦ

Предложено несколько теорий развития ПБЦ (рисунок), каждая из которых, вероятно, не является независимой, а объясняет отдельные звенья этиопатогенеза данного заболевания: процессы инициации, поддержания недостаточности иммунной толерантности, избирательной деструкции БЭ.

### Инициация

Микробная инфекция либо химико-ксенобиотические изменения PDC-E2 эпитопов приводят к нарушению устойчивости за счет молекулярной мимикрии. Кроме того, инициация процесса может возникнуть в результате простого выброса достаточного количества аутоантигенов при клеточном повреждении и апоптозе [20].

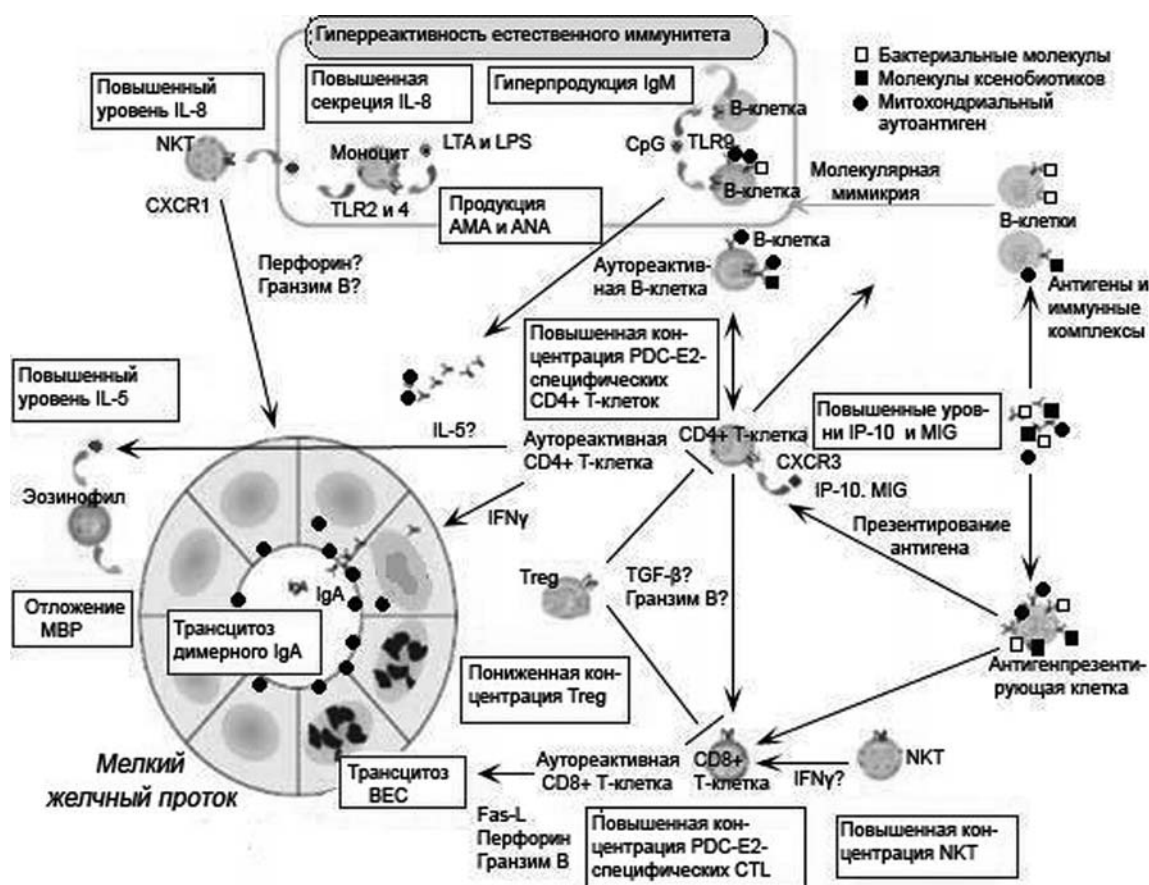


Рисунок. Патогенетические механизмы первичного билиарного цирроза (ПБЦ) (адапт. из Leo A. И соавт., 2008)

*Поддержание процесса (перпетуация)*

Поддержание активности процесса при ПБЦ зависит прежде всего от недостаточности толерантности, которая обусловлена генетически. Решающая роль в предотвращении аутоиммунных заболеваний и поддержании толерантности организма к собственным тканям, по данным исследований, принадлежит CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> регуляторным Т-лимфоцитам (Tregs). У пациентов с ПБЦ значительно более низкие уровни Tregs [48].

*Деструкция*

Процесс деструкции заключается в агрессивной атаке восприимчивых желчных протоков одновременно CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами, В-лимфоцитами. Вероятно, PDC-E2 АМА-антигена, который в норме расположен на внутренней мембране митохондрии, переходит на клеточную поверхность БЭ и становится иммунологически распознаваемым. Возможны три варианта, объясняющих повреждение именно желчных протоков. Во-первых, избирательная гиперпродукция PDC-E2 БЭ в просвет мелких желчных протоков может быть результатом нарушений процесса апоптоза. Во-вторых, различные модификации PDC-E2 могут приводить к аномальному повороту молекул и накоплению PDC-E2 именно в этой субпопуляции клеток. Возможно также, что находящиеся в печени токсические вещества могут накапливаться в печеночном эпителии и потенциально изменять молекулы PDC-E2 на локальном уровне, приводя к разнообразным модификациям. В-третьих, могут наблюдаться различные нарушения со стороны мРНК PDC-E2. Например, нарушение сплайсинга в процессе синтеза мРНК PDC-E2 может повлечь замену сигнала цели с митохондрий на эндоплазматический ретикулум (ЭПР), в результате чего PDC-E2 будет секретироваться в ЭПР и аппарат Гольджи, а оттуда — на поверхность билиарных протоков. Существуют также предположения, что молекулы, секретлируемые на дуктулярную поверхность БЭ и распознаваемые анти-PDC-E2-антителами, на самом деле являются не собственно PDC-E2, а PDC-E2-подразжителями вследствие мимикрии, вступающими с PDC-E2 человека в перекрестные реакции [41].

Еще одним потенциальным механизмом избирательного повреждения желчных протоков при ПБЦ может являться вовлечение в процесс аутоантигенспецифического IgA — основного изоформа иммуноглобулина на эпителиальных поверхностях, включая билиарный эпителий. Возможно, при ПБЦ влияние АМА-IgA аутоантител на повреждение конкретно БЭ связано с наруше-

нием их клеточного метаболизма и дисфункции в результате связывания с митохондриальными антителами.

**Подходы к терапии ПБЦ**

Принято считать, что ранняя диагностика и лечение ПБЦ способствуют предотвращению прогрессирования заболевания. Непосредственная идентификация провоцирующего фактора или агента, который инициирует, индуцирует или обостряет ПБЦ, имеет терапевтическое значение. Это обусловлено тем, что раннее назначение специфической терапии при высоком риске развития ПБЦ, возможно, поможет приостановить или предотвратить эволюцию аутоиммунитета.

*Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)*

УДХК рекомендуют для лечения ПБЦ. Подтверждением этому являются результаты доказательной базы (табл. 3).

УДХК безопасный и хорошо переносимый препарат, побочные эффекты которого (чаще всего диарея) наблюдаются у очень небольшого процента больных [14]. УДХК улучшает клиническое течение заболевания, биохимические показатели, гистологическую картину, а также продолжительность жизни. Своевременное назначение УДХК позволяет избежать трансплантации печени.

Рекомендуемая доза УДХК пациентам с ПБЦ составляет 13–15 мг/кг в 1 сут (см. табл. 3). Терапию следует начинать как можно раньше, поскольку у пациентов с легкой и умеренной степенью тяжести болезни значительно лучшие результаты терапии. Хотя УДХК облегчает зуд, в

Таблица 3. Лечение первичного билиарного цирроза печени [17]

Лечение	Уровень доказательности
Урсодезоксихолевая кислота (13–15 мг/кг в 1 сут)	I A, D, E
Трансплантация печени на поздней стадии	II A, C, D

Примечание. Уровни доказательности:

I — многоцентровые, хорошо спланированные, рандомизированные контролируемые клинические исследования с включением достаточного количества пациентов для получения достоверных статистических данных;

II — как минимум, одно большое, хорошо спланированное, рандомизированное либо нерандомизированное клиническое испытание, контролируемые исследования с одной группой больных, исследования методом «случай-контроль».

Эффекты, достигаемые в результате лечения:

A — повышение уровня выживаемости;

B — улучшение клинической картины заболевания;

C — улучшение качества жизни;

D — положительный эффект на патогенетические звенья заболевания;

E — влияние на стоимость медицинской помощи.

некоторых случаях этот симптом может усиливаться в первую неделю терапии. В связи с этим лучше назначить препарат в меньших дозах в начале терапии и на поздних стадиях болезни.

Показано, что хороший прогноз для жизни наблюдается у тех пациентов с ПБЦ, у которых терапия УДХК в течение года приводит к полной нормализации уровня ЩФ либо снижению не менее чем на 40 % от исходного уровня [30].

Результаты метаанализа показали существенные преимущества терапии «средних доз» УДХК по сравнению с плацебо в плане выживаемости пациентов с ПБЦ без трансплантации печени [43].

Хотя применение УДХК приводит к улучшению биохимических маркеров при ПБЦ, обобщенный анализ 4 плацебоконтролируемых исследований по УДХК установил улучшение гистологических показателей у больных с ПБЦ 1–2-й стадии. При этом замедление прогрессирования болезни на 3–4-й стадии у пациентов, принимавших УДХК, было незначительным [33]. Двенадцатилетнее проспективное рандомизированное исследование по УДХК не показало каких-либо результатов в плане исхода длительного протекающего ПБЦ.

Тем не менее УДХК остается одобренным препаратом для медикаментозной терапии ПБЦ. Основными механизмами реализации терапевтического действия УДХК при ПБЦ являются: улучшение нарушенной секреторной функции гепатоцитов и холангиоцитов; детоксикация желчи; антиапоптотические эффекты.

#### *Системные кортикостероиды*

В связи с важной ролью аутоиммунных процессов в патогенезе ПБЦ тактика его лечения также включает назначение кортикостероидов. В 1989 г. было проведено годичное пилотное рандомизированное двойное контролируемое исследование, в котором показано, что у пациентов с ПБЦ, получавших преднизолон, наблюдались значительное улучшение показателей трансаминаз, ЩФ, проколлагена III, IgG, а также положительная гистологическая динамика (преимущественно у больных без цирроза). В то же время у них отмечалось резкое снижение плотности костной ткани по сравнению с лицами, принимавшими плацебо. Поскольку ПБЦ требует длительной терапии в течение многих лет, побочные действия преднизолона могут быть тяжелее его положительных эффектов на функцию печени. Leuschner и соавторы сравнивали эффекты комбинированной терапии УДХК (10 мг/кг в 1 сут) и преднизолона (10 мг/сут) с монотерапией УДХК в течение 9 мес. Существенных различий

в динамике биохимических маркеров не наблюдалось, но в группе пациентов, получавших комбинацию с преднизолоном, улучшение гистологической картины печени было более существенным. Серьезные негативные эффекты от назначения преднизолона замечены не были, однако это может быть связано с небольшой длительностью испытания. Тем не менее при более длительном наблюдении за пациентами, принимавшими УДХК в комбинации с преднизолоном, зарегистрировали развитие серьезных побочных эффектов в случае приема кортикостероидов [34–36].

#### *Будесонид*

Будесонид является негалогенизированным ГКС, всасывающимся в тонкой кишке. У здоровых лиц 90 % принятой внутрь дозы метаболизируется при первичном прохождении через печень, в результате чего будесонид распадается на два основных метаболита: 16-гидроксипреднизолон и 6-гидроксбудесонид. Кортикостероидная активность этих веществ составляет лишь 1 и 10 % соответственно. По сравнению с преднизолоном, активность связывания будесонида с глюкокортикоидным рецептором в 15–20 раз выше, и таким образом его эффект на воспалительный процесс в печени должен быть сильнее. Отмечено, что у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника пероральный прием будесонида вызывает меньше системных побочных эффектов, чем общепринятых ГКС [37].

Следовательно, локально активный глюкокортикостероид будесонид теоретически имеет преимущества перед общепринятыми ГКС в связи с очень хорошей рецепторной аффинностью и высоким уровнем метаболизма «первого прохождения». Благодаря этому положительное действие на печеночную ткань должно сохраняться, а побочные явления — значительно уменьшаться.

Фармакодинамика будесонида при его приеме здоровыми волонтерами и пациентами с ПБЦ ранней стадии практически одинакова, однако он не оказывает благоприятного влияния при выраженном циррозе [40].

Недавно была изучена фармакокинетика будесонида у больных ПБЦ. Интересно, что метаболизм «первого прохождения», который считается одним из главных преимуществ будесонида, наблюдался только у пациентов с ПБЦ I–II стадии. У пациентов с IV стадией ПБЦ (цирроз) резко повышался уровень будесонида в плазме при одновременном значительном снижении содержания кортизола. У двух пациентов этой группы также развился тромбоз портальной вены, вероятно, в связи с приемом будесонида.



Полученные результаты диктуют необходимость в проведении дальнейших исследований эффективности будесонида при ПБЦ. Добавление к комплексу терапии такого иммуносупрессивного препарата, как будесонид, более эффективно на ранних стадиях, а при развитии цирроза его влияние минимально.

#### *УДХК и будесонид*

В 1999 г. Leuschner и соавторы впервые провели клиническое испытание будесонида у пациентов с ПБЦ ранней стадии. В этом слепом двойном плацебоконтролируемом исследовании сравнивали влияние УДХК (10–15 мг/кг в 1 сут) в сочетании с плацебо и эффектов УДХК в комбинации с будесонидом (3 мг/сут). Через 2 года у пациентов, получавших комбинацию с будесонидом, отмечены существенное улучшение показателей печеночных тестов (ЩФ, глутаматдегидрогеназы, аспартатаминотрансферазы), снижение уровней IgM и IgG, позитивные изменения в печеночной ткани (по данным мультипараметрической шкалы) по сравнению с группой пациентов, принимавших только УДХК. Пациенты переносили прием будесонида хорошо, только у одного из 20 наблюдались побочные явления кортикостероида [36].

Будесонид в дозе 9 мг в комбинации с УДХК у пациентов с субоптимальным ответом на УДХК показал выраженное положительное действие на уровни билирубина и щелочной фосфатазы при очень незначительных побочных эффектах кортикостероида [40].

Н. Rautiainen и соавторы (2006) с использованием 6 мг будесонида и 15 мг/кг УДХК показали, что концентрация будесонида в плазме достоверно не отличалась у пациентов I–III стадий ПБЦ. Помимо ранее доказанной эффективности комбинации будесонида и УДХК на гистологические изменения в печени, авторы отметили положительное влияние этой комбинации на плотность костной ткани, что необходимо контролировать при назначении такой терапии [37].

Важно помнить, что назначение будесонида пациентам с ПБЦ в стадии цирроза противопоказано, поскольку это может привести к развитию серьезных побочных явлений вследствие изменений фармакокинетики препарата.

#### *Иммунодепрессанты*

Тактика иммуносупрессивной терапии предполагает назначение азатиоприна, хлорамбуцила, циклоспорина А и метотрексата. Однако эффективность действия этих препаратов у пациентов с ПБЦ не доказана, кроме того, их прием сопровождается выраженными побочными явления-

ми. Результаты недавнего небольшого исследования, проведенного в группе больных с ранней стадией ПБЦ, которые не ответили на терапию УДХК, показали, что назначение метотрексата может давать положительный эффект, поскольку у них еще не развился выраженный фиброз или цирроз печени. Однако в другом рандомизированном двойном слепом клиническом испытании с применением низких доз метотрексата у пациентов ПБЦ в течение 6 лет было отмечено, что, несмотря на значительное снижение показателей функциональных проб печени при приеме метотрексата, уровень смертности либо трансплантации печени во время либо после окончания исследования повышался в 2,6 раза.

#### *Другие медикаментозные препараты*

В целях поиска альтернативных вариантов терапии ПБЦ исследуют различные медикаментозные препараты, такие как безофибрат, колхицин, Д-пеницилламин. Два пилотных исследования посвящены возможным эффектам безофибрата, поскольку установлено, что он стимулирует секрецию фосфолипидов в желчь. Однако, хотя назначение безофибрата способствовало некоторому улучшению лабораторных показателей, предварительные данные не засвидетельствовали дополнительного положительного влияния на гистологическую картину печени, выживаемость пациентов и сроки трансплантации печени.

Интерес к колхицину вызван его способностью ингибировать формирование коллагена, что может способствовать предупреждению развития фиброза у лиц с ПБЦ. В рандомизированном клиническом исследовании у 74 пациентов с ПБЦ назначение колхицина в дополнение к УДХК в течение 2 лет не показало существенного улучшения клинических проявлений, лабораторных данных, гематологических маркеров фиброза, гистологической картины печени. В том же году другое небольшое исследование показало дополнительный эффект колхицина в сочетании с УДХК на показатели функциональных проб печени, но не на гистологическую картину. Таким образом, назначение комбинации УДХК с колхицином не может быть рекомендовано для лечения ПБЦ. Это же касается и Д-пеницилламина, который также был неэффективен у пациентов с ПБЦ, и его назначение сопровождалось развитием выраженных побочных реакций [40].

В последние годы благодаря расширению возможности молекулярно-генетических исследований по-новому переосмыслены вопросы этиологии, патогенеза и фармакотерапии ПБЦ. Сегодня ПБЦ считается мультифакторным, генети-

чески-детерминированным заболеванием, существенный вклад в развитие которого вносят и другие (внешние) причины. Несомненно, не решены многие вопросы относительно прогрессирования заболевания и рациональной фармакотерапии, что требует продолжения исследований в этом направлении. Возможно, планируемые в скором будущем пилотные исследования эффек-

тивности препаратов, действующих по типу агонистов ядерных рецепторов, таких как X-рецептор фарнесоида (FXR), X-рецептор прегнанов (PXR) или рецептор витамина D<sub>3</sub> (VDR), стимулирующих экспрессию основных транспортных белков и ферментов биотрансформации, позволят улучшить качество жизни и выживаемость пациентов с ПБЦ.

## Список литературы

1. Abdulkarim A.S., Petrovic L.M., Kim W.R. et al. Primary biliary cirrhosis: an infectious disease caused by Chlamydia pneumonia? // *J. Hepatol.*— 2004.— Vol. 40.— P. 380—384.
2. Agmon-Levin N., Porat Katz, Shoenfeld Y. Infection and primary biliary cirrhosis // *IMAJ.*— 2008.— Vol. 10.— P. 112—115.
3. Allina J., Hu B., Sullivan D.M. et al. T cell targeting and phagocytosis of apoptotic biliary epithelial cells in primary biliary cirrhosis // *J. Autoimmun.*— 2006.— Vol. 27.— P. 232—241.
4. Allina J., Stanca C.M., Garber J. et al. Anti-CD16 autoantibodies and delayed phagocytosis of apoptotic cells in primary biliary cirrhosis // *J. Autoimmun.*— 2008.— Vol. 30.— P. 238—245.
5. Amano K., Leung P.S., Rieger R. et al. Chemical xenobiotics and mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis: identification of antibodies against a common environmental, cosmetic, and food additive, 2-octynoic acid // *J. Immunol.*— 2005.— Vol. 174.— P. 5874—5883.
6. Barzilai O., Ram M., Shoenfeld Y. Viral infection can induce the production of autoantibodies // *Curr. Opin. Rheumatol.*— 2007.— Vol. 19.— P. 636—643.
7. Barzilai O., Sherer Y., Ram M. et al. Epstein Barr virus and cytomegalovirus in autoimmune disease. Are they truly notorious? A preliminary report // *Ann. NY. Acad. Sci.*— 2007.— Vol. 1108.— P. 567—577.
8. Bogdanos D.P., Baum H., Grasso A. et al. Microbial mimics are major targets of cross reactivity with human pyruvate dehydrogenase in primary biliary cirrhosis // *J. Hepatol.*— 2004.— Vol. 40.— P. 31—39.
9. Boomkens S.Y., de Rave S., Pot R.G. et al. The role of Helicobacter spp. in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*— 2005.— Vol. 44.— P. 221—225.
10. Chuang Y.H., Lian Z.X., Tsuneyama K. Increased killing activity and decreased cytokine production in NK cells in patients with primary biliary cirrhosis // *J. Autoimmun.*— 2006.— Vol. 26.— P. 232—240.
11. Donaldson P.T., Baragiotta A., Heneghan M.A. et al. HLA class II alleles, genotypes, haplotypes, and aminoacids in primary biliary cirrhosis: a large-scale study // *Hepatology.*— 2006.— Vol. 44.— P. 667—674.
12. Gershwin M.E., Mackay I.R. The causes of primary biliary cirrhosis: Convenient and inconvenient truths // *Hepatology.*— 2008.— Vol. 47.— P. 737—745.
13. Gershwin M.E., Selmi C., Worman H.J. et al. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients // *Hepatology.*— 2005.— Vol. 42.— P. 1194—1202.
14. Hempling W., Dilger K., Beuers U. Ursodeoxycholic acid — adverse effects and drug interactions // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2003.— N 18 (10).— P. 963—972.
15. Invernizzi P., Miozzo M., Battezzati P.M. et al. Frequency of monosomy X in women with primary biliary cirrhosis // *Lancet.*— 2004.— Vol. 363.— P. 533—535.
16. Irie J., Wu Y., Wicker L.S. et al. NOD.c3c4 congenic mice develop autoimmune biliary disease that serologically and pathogenetically models human primary biliary cirrhosis // *J. Exp. Med.*— 2006.— Vol. 203.— P. 1209—1219.
17. Kaplan M.M., Cheng S., Price L.L., Bonis P.A. A randomized controlled trial of colchicine plus ursodiol versus methotrexate plus ursodiol in primary biliary cirrhosis: ten-year results // *Hepatology.*— 2004.— N 39 (4).— P. 915—923.
18. Kouroumalis E., Notas G. Pathogenesis of primary biliary cirrhosis: A unifying model // *World J. Gastroenterol.*— 2006.— N 12 (15).— P. 2320—2327.
19. Lan R.Y., Mackay I.R., Gershwin M.E. Regulatory T cells in the prevention of mucosal inflammatory diseases: patrolling the border // *J. Autoimmun.*— 2007.— Vol. 29.— P. 272—280.
20. Leung P.S., Rossaro L., Davis P.A. et al. Antimitochondrial antibodies in acute liver failure: implications for primary biliary cirrhosis // *Hepatology.*— 2007.— Vol. 46.— P. 1436—1442.
21. Lleo A., Invernizzi P., Mackay I.R. et al. Etiopathogenesis of primary biliary cirrhosis // *World J. Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 14 (21).— P. 3328—3337.
22. Mao T.K., Lian Z.X., Selmi C. Altered monocyte responses to defined TLR ligands in patients with primary biliary cirrhosis // *Hepatology.*— 2005.— Vol. 42.— P. 802—808.
23. Miozzo M., Selmi C., Gentilin B. et al. Preferential X chromosome loss but random inactivation characterize primary biliary cirrhosis // *Hepatology.*— 2007.— Vol. 46.— P. 456—462.
24. Miyakawa H., Tanaka A., Selmi C. et al. Serum reactivity against bacterial pyruvate dehydrogenase: increasing the specificity of anti mitochondrial antibodies for the diagnosis of primary biliary cirrhosis // *Clin. Dev. Immunol.*— 2006.— Vol. 13.— P. 289—294.
25. Nakamura M., Kondo H., Mori T. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis // *Hepatology.*— 2007.— Vol. 45.— P. 118—127.
26. Oertelt S., Lian Z.X., Cheng C.M. et al. Anti-mitochondrial antibodies and primary biliary cirrhosis in TGF-beta receptor II dominant-negative mice // *J. Immunol.*— 2006.— Vol. 177.— P. 1655—1660.
27. Oertelt S., Rieger R., Selmi C. et al. A sensitive bead assay for antimitochondrial antibodies: Chipping away at AMA-negative primary biliary cirrhosis // *Hepatology.*— 2007.— Vol. 45.— P. 659—665.
28. Padgett K.A., Selmi C., Kenny T.P. et al. Phylogenetic and immunological definition of four lipoylated proteins from *Novosphingobium aromaticivorans*, implications for primary biliary cirrhosis // *J. Autoimmun.*— 2005.— Vol. 24.— P. 209—219.
29. Pagan B., Erdozain J.C., Comas C. et al. Budesonide combined with ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis with advanced liver damage // *Eur. J. Int. Med.*— 2006.— Vol. 17.— P. 508—510.
30. Pares A., Cabaleria L., Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid // *Gastroenterology.*— 2006.— Vol. 130 (3).— P. 715—720.
31. Peng Y., Martin D.A., Kenkel J. et al. Innate and adaptive immune response to apoptotic cells // *J. Autoimmun.*— 2007.— Vol. 29.— P. 303—309.
32. Persani L., Selmi C., Battezzati P.M. et al. X monosomy in female systemic lupus erythematosus // *Ann. N Y Acad. Sci.*— 2007.— Vol. 1110.— P. 84—91.
33. Poupon R.E., Lindor K.D., Pares A. et al. Combined analysis of the effect of treatment with ursodeoxycholic acid on histologic progression in primary biliary cirrhosis // *J. Hepatol.*— 2003.— N 39.— P. 12—16.
34. Prince M., Christensen E., Gluud C. Glucocorticosteroids for primary biliary cirrhosis // *Cochrane Database of Syst. Rev.*— 2005.— Issue 2.— Art. N: CD003778. DOI: 0.1002/14651858.CD003778.pub2.
35. Rautiainen H., Karkkainen P., Karvonen A-L. et al. Budesonide Combined With UDCA to Improve Liver Histology in Primary

- Biliary Cirrhosis: A Three-Year Randomized Trial // *Hepatology*.— 2005.— Vol. 41.— P. 747—752.
36. Rautiainen H., Karkkainen P., Karvonen A-L. et al. Steroids in the management of PBC: Why do we need them? // *Hepatology*.— 2005.— Vol. 41.— P. 747—752.
  37. Rautiainen H., Farkkila M. E., Neuvonen M. et al. Pharmacokinetics and bone effects of budesonide in primary biliary cirrhosis // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2006.— Vol. 24.— P. 1545—1552.
  38. Rieger R., Leung P.S., Jeddelloh M.R. et al. Identification of 2-nonynoic acid, a cosmetic component, as a potential trigger of primary biliary cirrhosis // *J. Autoimmun.*— 2006.— Vol. 27.— P. 7—16.
  39. Rieger R., Gershwina M.E. The X and Why of Xenobiotics in Primary Biliary Cirrhosis // *J. Autoimmun.*— 2007.— Vol. 28 (2—3).— P. 76—84.
  40. Rust C., Beuers U. Medical Treatment of Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis // *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*.— 2005 — N 28.— P. 135—146.
  41. Selmi C. Environmental factors in primary biliary cirrhosis // *Hepatology Research*.— 2007.— Vol. 37.— P. 370—376.
  42. Selmi C., Invernizzi P., Zuin M. et al. Genetics and geoepidemiology of primary biliary cirrhosis: following the footprints to disease etiology // *Semin. Liver Dis.*— 2007.— Vol. 27.— P. 413—426.
  43. Shi J., Wu C., Lin Y. et al. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Am. J. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 101, N 7.— P. 1529—1538.
  44. Shoenfeld Y., Rose N.R. Introduction: Infection and autoimmunity. In: Shoenfeld Y., Rose N.R., eds. *Infection and Autoimmunity*. Amsterdam: Elsevier.— 2004.— P. 613—622.
  45. Taylor-Robinson D., Sharif A.W., Dahanjal N.S., Taylor-Robinson S.D. Chlamydia pneumoniae infection is an unlikely cause of primary biliary cirrhosis // *J. Hepatol.*— 2005.— Vol. 42.— P. 778—780.
  46. Vilagut L., Pares A., Vinas O. et al. Antibodies to mycobacterial 65 kD heat shock protein cross-react with the main mitochondrial antigens in patients with primary biliary cirrhosis // *Eur. J. Clin. Invest.*— 1997.— Vol. 27.— P. 667—672.
  47. Wakabayashi K., Lian Z.X., Moritoki Y. et al. IL-2 receptor alpha (-/-) mice and the development of primary biliary cirrhosis // *Hepatology*.— 2006.— Vol. 44.— P. 1240—1249.
  48. Wrenshall L.E., Smith D.R., Stevens E.T. Influence of interleukin-2 deficiency on the generation of autoimmune B cells // *J. Autoimmun.*— 2007.— Vol. 29.— P. 125—133.
  49. Wu C.T., Davis P.A., Luketic V.A. et al. A review of the physiological and immunological functions of biliary epithelial cells: targets for primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and drug-induced ductopenias // *Clin. Dev. Immunol.*— 2004.— Vol. 11.— p. 205—213.
  50. Yang W.H., Yu J.H., Nakajima A. Do antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis patients identify increased risk for liver failure? // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2004.— Vol. 2.— P. 1116—1122.

О.Я. Бабак, О.В. Колесникова, Ю.М. Клименко

## Нове в етіопатогенезі та фармакотерапії первинного біліарного цирозу печінки

У статті наведено сучасні погляди на етіологію, патогенез і тактику ведення пацієнтів з первинним біліарним цирозом печінки (ПБЦ). Особливої уваги надано генетичним та зовнішнім чинникам, які беруть участь у механізмах розвитку та прогресування хвороби. Розглянуто взаємозв'язок каскаду аутоімунних змін при ПБЦ з бактеріальною та вірусною інфекцією.

О.Ya. Babak, E.V. Kolesnikova, Yu.N. Klimenko

## Novelties in the etiopathogenesis and pharmacotherapy of primary biliary liver cirrhosis

The article presents modern views on the etiology, pathogenesis and management of patients with primary biliary liver cirrhosis (PBC). Special attention is paid to the genetic and environmental factors, which play a role in the mechanisms of the development and progression of the disease. The relationship between autoimmune alterations cascade and bacterial and viral infection in PBC has been considered.

### Контактна інформація

Бабак Олег Якович, д. мед. н., проф., директор ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України»  
61039, м. Харків, вул. Постишева, 2-а  
Тел. (057) 370-20-24. E-mail: [gdf-therapy@mail.ru](mailto:gdf-therapy@mail.ru)

Стаття надійшла до редакції 11 червня 2009 р.