



Н. Н. Перепелюк, В. П. Писковацкая, М. В. Демиденко
Одесский национальный медицинский университет

Современные доказательные подходы к лечению первичного билиарного цирроза

Представлен обзор современных рекомендаций относительно лечения первичного билиарного цирроза (ПБЦ), которые основываются на данных длительных клинических исследований. Отмечена важность раннего начала терапии урсодезоксихолевой кислотой. Приведены возможные варианты и последствия комбинированного патогенетического лечения, а также данные относительно использования иммуносупрессивной терапии, гепатопротекторов и биологических агентов у больных ПБЦ. Диетотерапия при ПБЦ является важным аспектом лечения больных, особенно у пациентов с циррозом печени. Даны основные рекомендации относительно сбалансированности рациона питания и использования триглицеридов с цепью средней длины. Особое внимание уделено возможным осложнениям ПБЦ и необходимости регулярного мониторинга некоторых дефицитных состояний у больных.

Ключевые слова: первичный билиарный цирроз, патогенетическая терапия, урсодезоксихолевая кислота, иммуносупрессивные агенты, диетотерапия.

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) — редкое аутоиммунное заболевание, характеризующееся медленным прогрессирующим течением воспалительного процесса в портальных трактах и иммуноопосредованной деструкцией внутрипеченочных желчных протоков [5, 11]. Благодаря рутинному клиническому использованию тестов для определения биохимических функций печени, а также доступности энзимного иммуносорбционного анализа (ELISA) для выявления антимитохондриальных антител (АМА) диагноз ПБЦ устанавливают асимптомным пациентам на более ранних стадиях [15]. Этиотропной терапии для лечения ПБЦ не существует, несмотря на активное и всестороннее изучение генетических, инфекционных, фармако-химических триггерных факторов в патогенезе данного заболевания. На основе данных нескольких десятков клинических исследований с длительным периодом наблюдения разработаны клинические рекомендации по ведению пациентов с ПБЦ — Клинические рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени (EASL Clinical Practice Guidelines: Management

of cholestatic liver diseases), а также Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD Practical Guidelines: Primary Biliary Cirrhosis). В данной статье приведены основные положения современных рекомендаций, а также данные новых исследований разных аспектов терапии ПБЦ.

Терапия ПБЦ первой линии

Несмотря на большое количество препаратов для патогенетической терапии, лишь немногие из них действительно улучшают прогноз и выживаемость пациентов с ПБЦ. На сегодняшний день единственным препаратом, который рекомендован к применению у больных с ПБЦ как значительно модифицирующий прогноз заболевания, является урсодезоксихолевая кислота (УДХК) [1, 5, 11].

УДХК — это гидрофильная желчная кислота, которая является природным компонентом желчи. Она оказывает иммуномодулирующий, цитопротективный, антиапоптотический эффекты, а также способствует снижению концентрации гидрофобных желчных кислот, тем самым уменьшая детергентные свойства и токсичность желчи, стимулируя нарушенный отток [1, 8]. Па-

тогенетический механизм действия УДХК при ПБЦ окончательно не изучен [8, 9].

У пациентов, получавших УДХК в суточной дозе 13–15 мг/кг в сутки, отмечено значительное улучшение биохимических показателей функций печени. В исследованиях с длительным наблюдением получены высокие показатели выживаемости [5, 9, 11]. Назначение УДХК связывают с уменьшением необходимости в трансплантации печени у пациентов с ПБЦ [5, 9].

УДХК следует назначать с момента установления диагноза в дозе 13–15 мг/кг в сутки в два приема пожизненно. Пациенты с ранней гистологической стадией цирроза печени реагируют на терапию УДХК более благоприятно. У пациентов с III–IV стадиями заболевания отмечено улучшение показателей выживаемости и уменьшение необходимости в трансплантации печени [5, 11]. Корректная дозировка УДХК очень важна, так как при сравнении трех доз — 13–15; 5–7 и 23–25 мг/кг в сутки установлено, что доза 13–15 мг/кг в сутки является наиболее эффективной и выгодной с экономической точки зрения. Во всех клинических исследованиях, продемонстрировавших значительное улучшение выживаемости у пациентов с ПБЦ, принимающих УДХК, применялась доза 13–15 мг/кг в сутки [3, 21]. Использование УДХК ассоциировано со снижением концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности и риска кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода, более медленным гистологическим прогрессированием процесса [3, 5, 9, 11].

Несмотря на доказанную эффективность и высокий профиль безопасности УДХК, некоторые пациенты являются резистентными к монотерапии УДХК. Критериями субоптимального ответа на терапию либо резистентности к УДХК является снижение уровня щелочной фосфатазы и других печеночных ферментов менее чем на 40% от начального уровня [13]. Субоптимальный ответ на терапию УДХК — это предиктор быстрого прогрессирования цирроза печени. У данных категорий пациентов в случае отсутствия нормализации биохимических показателей функции печени через 6 мес после начала терапии УДХК следует рассмотреть вопрос о назначении комбинированной терапии [13, 18].

Иммunosupрессивная терапия при ПБЦ

Большинство иммуносупрессорных агентов, которые исследовали у пациентов с ПБЦ, не продемонстрировали эффективность и не оказывали существенного влияния на прогноз при монотерапии. Глюкокортикостероиды (ГКС) в

исследованиях у пациентов с ПБЦ могут улучшать некоторые лабораторные параметры и приводить к частичному регрессу гистологических признаков фиброза печени, однако потенциальные побочные эффекты в виде усугубления остеопении и остеопороза и ulcerогенного воздействия ограничивают возможность применения ГКС у больных с ПБЦ. Монотерапия азатиоприном, метотрексатом, хлорамбуцилом, D-пеницилламином, колхицином, циклоспорином может частично улучшать некоторые биохимические показатели, но в настоящий момент монотерапия ни одним из этих препаратов не показана при ПБЦ из-за высокого риска побочных явлений и отсутствия каких-либо преимуществ в выживаемости и частоте трансплантации печени (табл. 1) [4, 5, 8, 10, 11, 16].

В ходе исследований иммуносупрессантов в сочетании с УДХК выявлены комбинации, обладающие наиболее оптимальным профилем эффективности и безопасности.

Преднизолон (10 мг/сут) в сочетании с УДХК в стандартной дозе продемонстрировал преимущества в виде регресса гистологических признаков фиброза печени у пациентов с I–II стадией ПБЦ, а также в виде нормализации концентраций печеночных ферментов сыворотки (по сравнению с монотерапией УДХК). Применение преднизолона значительно усугубляет гепатогенную остеодистрофию у пациентов с ПБЦ [5, 11].

Будесонид в дозе 3 мг 3 раза в сутки в комбинации со стандартной дозой УДХК продемонстрировал благоприятные результаты в виде улучшения биохимических и гистологических параметров у пациентов с ранними стадиями ПБЦ, но не у пациентов с III–IV стадией. Являясь глюкокортикоидом с высоким печеночным клиренсом, будесонид подвергается активному пресистемному метаболизму при первичном прохождении через печень, обладая высокой афинностью к ГКС-связывающим рецепторам (в 15–20 раз больше, чем у преднизолона), вызывает менее выраженные побочные эффекты у пациентов с ПБЦ, чем другие представители данного класса препаратов. Исследования с длительным наблюдением показали безопасность и улучшение показателей выживаемости пациентов без трансплантации печени. Существует высокий риск тромбоза портальной вены при назначении будесонида пациентам с IV стадией фиброза и портальной гипертензией [11].

Применение гепатопротекторов

У пациентов с ПБЦ и субоптимальным ответом на терапию УДХК изучены эффекты сили-

Таблица 1. Иммуносупрессанты и другие агенты, изученные в клинических исследованиях у пациентов с ПБЦ

Препарат(ы)	Комментарий	Показания при ПБЦ
Глюкокортикоиды (монотерапия)	Могут улучшать некоторые лабораторные параметры, оказывать положительное влияние на гистологические признаки фиброза. Усугубляют остеопороз	Не показаны
Монотерапия азатиоприном	Не имеет преимуществ в выживаемости пациентов	Не показан
Монотерапия метотрексатом	Смертность и необходимость в трансплантации печени в 2,9 раза чаще, чем в группе, получавшей плацебо	Не показан
Монотерапия хлорамбуцилом	Снижает концентрацию билирубина в крови. Длительная терапия приводит к подавлению функции костного мозга	Не показан
D-пеницилламин	Неэффективен при ПБЦ	Не показан
Колхицин	Улучшает некоторые лабораторные показатели (альбумин, билирубин). Не влияет на гистологические проявления ПБЦ. Частая отмена терапии	Не показан
Монотерапия такролимусом	Малое количество наблюдений	Не показан
Статины	Корректируют показатели липидного обмена. Небольшие исследования продемонстрировали некоторые положительные антиоксидантные эффекты (симвастатин)	Показаны только пациентам с очень высоким кардиоваскулярным риском
Антиретровирусные препараты	Предварительные результаты в пилотных исследованиях свидетельствуют о некотором улучшении биохимических и гистологических показателей, однако данных мало	Не показаны

марина, однако значительных положительных эффектов в отношении биохимических показателей функции печени или исходов данной гепатопротектор не продемонстрировал [11].

Биологические агенты в лечении ПБЦ

Исследования в небольших группах пациентов продемонстрировали безопасность и эффективность моноклонального анти-CD20-антитела ритуксимаба у пациентов с субоптимальным ответом на монотерапию УДХК. Клинический эффект проявлялся в значительном снижении уровня щелочной фосфатазы, что, возможно, обусловлено снижением сывороточных титров АМА путем уменьшения пула В-клеток памяти, увеличения субпопуляций регуляторных Т-лимфоцитов, модуляции продукции цитокинов [12]. Есть данные о стремительном прогрессировании цирроза после назначения ритуксимаба пациентке со злокачественной лимфомой [7]. Назначение биологических агентов у данной категории больных требует особой осторожности и дальнейших масштабных исследований.

Применение мезенхимальных стволовых клеток в лечении больных ПБЦ

Пилотные исследования с использованием мезенхимальных стволовых клеток из пуповинной крови у больных ПБЦ с резистентностью к тера-

пии УДХК продемонстрировали хорошую переносимость подобной терапии, улучшение некоторых биохимических показателей (снижение уровня щелочной фосфатазы, гамма-глутамил-транспептидазы). Не показано достоверного влияния на биохимические показатели биосинтетической функции печени и дальнейший прогноз [19]. Для внедрения данного метода лечения в клиническую практику необходимо провести более масштабные контролируемые исследования.

Методы экстракорпоральной детоксикации в лечении ПБЦ

Плазмаферез, гемосорбция и альбуминовый диализ применяли у пациентов с терминальной стадией цирроза печени [11]. Высокая стоимость процедуры, потребность в высокотехнологичном оснащении являются существенными ограничивающими факторами в применении данных методик. Мультицентриковой комбинированный анализ в малых группах пациентов показал эффективность системы молекулярной адсорбционной рециркуляции (MARS) в терапии резистентного к медикаментозному воздействию зуда у больных с ПБЦ [14].

Трансплантация печени у больных с ПБЦ

Единственным методом лечения при III–IV стадии ПБЦ является трансплантация печени. У

большинства пациентов АМА сохраняются в течение всей жизни после операции, около 20–25 % больных нуждаются в ретрансплантации вследствие рецидива заболевания. Прогноз у пациентов с ПБЦ после трансплантации печени более благоприятен, чем у пациентов, подвергшихся данной операции по другим показаниям [11]. Годичная и пятилетняя выживаемость после трансплантации составляет 86 и 60 % соответственно [8].

Длительное наблюдение пациентов с ПБЦ и прогноз

В рекомендациях AASLD и EASL говорится о целесообразности длительного клинического наблюдения и регулярных диагностических вмешательств у пациентов с ПБЦ с целью выявления и ликвидации сопутствующих дефицитных состояний и своевременной профилактики осложнений [5, 11].

Использование прогностических моделей выживаемости у пациентов с ПБЦ обусловлено относительно коротким промежутком времени от начала заболевания до возникновения цирроза и печеночной недостаточности, что диктует необходимость индивидуального определения риска возникновения осложнений и показаний к трансплантации печени. Средняя выживаемость у пациентов с бессимптомным течением ПБЦ составляет 10–16 лет, у пациентов с клинически манифестным заболеванием — 7 лет [8, 9]. Применение шкал риска и прогностических моделей позволяет объективно оценить необходимость трансплантации печени для пациента с ПБЦ. Наиболее часто используемой прогностической моделью выживаемости является шкала риска Мэйо, которая включает оценку таких параметров, как возраст, уровень билирубина и альбумина, протромбиновое время, терапию диуретиками, наличие периферических отеков и/или асцита [20]. Шкала Мэйо имеет ряд недостатков и ограничений. Поскольку 50–60 % пациентов на момент установления диагноза асимптомны и не

имеют выраженных нарушений функции печени объективно оценить выживаемость с помощью данного прогностического инструмента не представляется возможным [6, 17].

Вследствие выраженного холестаза и нарушения жирового обмена большинство пациентов с ПБЦ испытывают последствия дефицита жирорастворимых витаминов [2]. Наиболее неблагоприятными в плане дальнейшего прогноза являются дефицит витамина К и возникающие коагулопатии, а также остеопороз вследствие дефицита витамина D и мальабсорбции кальция. С целью своевременного выявления дефицита витаминов всем пациентам, которым был установлен диагноз ПБЦ, рекомендуется хотя бы однократно определить концентрацию жирорастворимых витаминов в крови с последующим наблюдением каждые 12–24 мес (табл. 2) [2, 11].

У пациентов с ПБЦ риск возникновения гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) гораздо выше, чем среднепопуляционный, но ниже, чем у пациентов с хроническими вирусными гепатитами. Нет однозначного мнения относительно необходимости и периодичности мониторинга специфического маркера ГЦК — α -фетопротейна, решение о целесообразности данного исследования необходимо принимать индивидуально [11, 17].

Диетотерапия у больных ПБЦ

Рацион питания больных ПБЦ должен быть максимально сбалансированным (белки — 1,0–1,5 г/кг, углеводы — 4–5 г/кг, некоторое ограничение жиров за счет насыщенных и трансжиров до 1,2 г/кг). Пациенты с выраженной нутриционной недостаточностью могут получать парентеральное питание. При выраженном холестазах патогенетически обоснованным будет прием смесей для энтерального питания со среднецепочечными триглицеридами, которые не требуют эмульгирования с участием желчных кислот для полноценного всасывания и метаболизма [2]. Не существует доказательных данных от

Таблица 2. Мониторинг дефицита некоторых микронутриентов у пациентов с ПБЦ

Нутриент	Тип и частота мониторинга
Витамин А	Определение концентрации в сыворотке крови каждые 6–12 мес
Витамин К	Определение протромбинового времени каждые 6–12 мес
Витамин D	Определение в сыворотке крови уровня 25(ОН)-кальциферола и 1,25-дигидроксикальциферола каждые 6–12 мес
Витамин E	Определение величины соотношения витамин E/липиды в сыворотке крови каждые 12–24 мес
Кальций	Денситометрия костной ткани каждые 12–24 мес

носителю определенных видов или компонентов пищи, которые должны быть ограничены или исключены из рациона у данной категории больных. Также не существует обоснованных рекомендаций относительно употребления фитопрепаратов [11]. Целесообразной является рекомендация категорически избегать употребления алкоголя.

Выводы

Из-за отсутствия эффективной этиотропной терапии ПБЦ единственным оправданным с точки зрения доказательной медицины является раннее и длительное (пожизненное) применение УДХК в дозе 13–15 мг/кг в сутки. Неоднозначные результаты исследований по изучению эф-

фективности препаратов других групп в лечении ПБЦ не позволяют рекомендовать комбинированную терапию пациентам с удовлетворительным ответом на монотерапию УДХК. При субоптимальном ответе может быть назначена комбинированная терапия с применением ГКС (преднизолон, будесонид).

Длительное наблюдение, определение прогноза и показаний к трансплантации печени позволяют оптимизировать ведение больных.

Возможным перспективным направлением в терапии ПБЦ может быть введение аутологичных стволовых клеток, однако для подтверждения эффективности и безопасности данной методики необходимо провести масштабные контролируемые исследования.

Список литературы

1. Губергриц Н.Б., Фадеенко Г.Д., Лукашевич Г.М., Фоменко П.Г. Гепатопротекторы: от теории к практике. — Донецк: Лебедь, 2012. — С. 68–83.
2. Alnounou M., Munoz S.J. Nutrition concerns of the patient with primary biliary cirrhosis or primary sclerosing cholangitis // *Pract. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 37. — P. 92–100.
3. Boberg K.M., Wisloff T., Kjøllesdal K.S. et al. Cost and health consequences of treatment of primary biliary cirrhosis with ursodeoxycholic acid // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2013. — Vol. 38 (7). — P. 794–803.
4. Cash W.J., O'Neill S., O'Donnell M.E. et al. Randomized controlled trial assessing the effect of simvastatin in primary biliary cirrhosis // *Liver Int.* — 2013. — Vol. 33 (8). — P. 1166–1174.
5. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases // *J. Hepatol.* — 2009. — Vol. 51. — P. 237–267.
6. Huang Y.L., Yao D.K., Hu Z.D. et al. Value of baseline platelet count for prediction of complications in primary biliary cirrhosis patients treated with ursodeoxycholic acid // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2013. — Vol. 73 (1). — P. 17–23.
7. Kasuto Tajiri et al. A case of primary biliary cirrhosis that progressed rapidly after treatment involving rituximab // *Case Rep. Gastroenterol.* — 2013. — N 7. — P. 195–201.
8. Kuiper E. Primary biliary cirrhosis: Diagnostic and therapeutic aspects: Department of Gastroenterology and Hepatology of the Erasmus University Medical Center Rotterdam, the Erasmus University Medical Center, 2010. — P. 24–40.
9. Kuiper E., Hansen B., de Vries R. et al. Dutch PBC Study Group. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid // *Gastroenterology.* — 2009. — Vol. 136 (4). — P. 1281–1287.
10. Lens S., Leoz M., Nazal L. et al. Bezafibrate normalizes alkaline phosphatase in primary biliary cirrhosis patients with incomplete response to ursodeoxycholic acid // *Liver Int.* — 2013 Jul 31. doi: 10.1111/liv.12290 [Epub ahead of print].
11. Lindor K., Gershwin M., Poupon R. et al. AASLD Practical Guidelines Primary Biliary Cirrhosis // *Hepatology.* — 2009. — P. 291–308.
12. Masanobu Tsuda et al. Biochemical and immunologic effects of rituximab in patients with primary biliary cirrhosis and an incomplete response to ursodeoxycholic acid // *Hepatology.* — 2012. — Vol. 55, N 2. — P. 512–521.
13. Papastergiou V., Tsochatzis E.A., Rodriquez-Peralvarez M. et al. Biochemical criteria at 1 year are not robust indicators of response to ursodeoxycholic acid in early primary biliary cirrhosis: results from a 29-year cohort study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2013. — Vol. 38 (11–12). — P. 1354–1364.
14. Parés A. et al. Treatment of resistant pruritus from cholestasis with albumin dialysis: Combined analysis of patients from three centers // *J. Hepatol.* — 2010. — Vol. 53. — P. 307–312.
15. Prognostic indicators in primary biliary cirrhosis: significance of revised IAHG (International Autoimmune Hepatitis Group) score // *Clin. Mol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 18. — P. 375–382.
16. Shawn T., Montano-Loza A.J., Maso A.L. Is there a role for cyclosporine inhibitors in management of primary biliary cirrhosis? // *Viruses.* — 2013. — N 5. — P. 423–438.
17. Shi T., Zhang L., Chen H. et al. Risk factors for hepatic decompensation in patients with primary biliary cirrhosis // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19 (7). — P. 1111–1118.
18. Wang L., Kong F., Zhang X. et al. Baseline analysis of refractory primary biliary cirrhosis // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* — 2012. — Vol. 92 (41). — P. 2918–2920.
19. Wang L., Li J., Liu H. et al. A pilot study of umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transfusion in patients with primary biliary cirrhosis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 28, suppl. 1. — P. 85–92.
20. www.mayoclinic.org/meld/mayomodel6.html.
21. Zhang L.N., Shi T.Y., Shi X.H. et al. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis of primary biliary cirrhosis: results of a 14-year cohort study // *Hepatology.* — 2013. — Vol. 58 (1). — P. 264–272.

М. М. Перепелюк, В. П. Пісковацька, М. В. Демиденко
Одеський національний медичний університет

Сучасні доказові підходи до лікування первинного біліарного цирозу

Представлено огляд сучасних рекомендацій щодо лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ), які ґрунтуються на даних тривалих клінічних досліджень. Наголошено на важливості раннього початку терапії урсодезоксихолевою кислотою. Наведено можливі варіанти та наслідки комбінованого патогенетичного лікування, а також дані щодо використання імуносупресивної терапії, гепатопротекторів та біологічних агентів у хворих на ПБЦ. Дієтотерапія при ПБЦ є важливим аспектом лікування хворих, особливо у пацієнтів з цирозом печінки. Дано основні рекомендації щодо збалансованості раціону харчування та використання тригліцеридів з ланцюгом середньої довжини. Особливу увагу приділено можливим ускладненням ПБЦ та необхідності регулярного моніторингу деяких дефіцитних станів у хворих.

Ключові слова: первинний біліарний цироз, патогенетична терапія, урсодезоксихолева кислота, імуносупресивні агенти, дієтотерапія.

М. М. Perepelyuk, V. P. Piskovatska, M. V. Demidenko
Odesa National Medical University

The modern evidence-based approaches to the treatment of primary biliary cirrhosis

The article presents the review of current recommendations regarding treatment of primary biliary cirrhosis (PBC), based on the data from the long-term clinical trials. The importance of the early start of the therapy with ursodeoxycholic acid has been outlined. The possible variants and consequences of the combined pathogenetic treatment have been presented, as well as the data regarding the possibility of the use of immune suppressive therapy, hepatoprotectors, and biological agents in patients with PBC. The diet therapy in PBC is an important aspect of treatment, especially in patients with liver cirrhosis. The basic recommendations have been given for the well-balanced diet and the use of triglycerides with chain of medium length. A special attention has been paid for the possible PBC complications and necessity of the regular monitoring of several deficiency states in patients.

Key words: primary biliary cirrhosis, pathogenetic therapy, ursodeoxycholic acid, immune suppressive agents, diet therapy.

Контактна інформація

Перепелюк Микола Миколайович, к. мед. н., доцент кафедри
65009, м. Одеса, вул. Тініста, 8. Тел. (48) 715-38-64
E-mail: doknikk@rambler.ru

Стаття надійшла до редакції 9 січня 2014 р.