

Первичный билиарный цирроз: от этиологии к лечению

 Е.В. Голованова

*Центральный научно-исследовательский
институт гастроэнтерологии*

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) — хроническое прогрессирующее заболевание печени с преимущественным поражением внутрипеченочных желчных протоков и развитием хронического внутрипеченочного холестаза, ведущего к формированию фиброза и цирроза печени. Заболеванием страдают преимущественно женщины молодого и среднего возраста (90% больных), расовых и национальных особенностей не отмечено.

Распространенность этого заболевания, ранее считавшегося редким, в современных условиях становится весьма значительной и составляет 3,5–15 случаев на 100 тыс. населения. Увеличение заболеваемости связано с совершенствованием методов диагностики, возможностью проведения автоматизированных биохимических исследований маркеров холестаза, а также определения **антимитохондриальных антител (АМА)** на ранних стадиях заболевания.

Этиология и патогенез

Причина заболевания не выяснена. Обсуждается значение в развитии ПБЦ генетической предрасположенности, иммунных нарушений, бактериальных, вирусных и других антигенов.

В пользу **генетических механизмов** развития заболевания говорят данные о большей частоте ПБЦ в семьях, где уже имеется больной ПБЦ. Например, в Нью-Йорке в таких семьях заболеваемость ПБЦ составляет 1,3%, а в Лондоне — 5,5%. Заболевание может передаваться от матери к дочери,

причем во втором поколении оно развивается в более молодом возрасте. В подтверждение генетического фактора приводятся данные о выявлении АМА у 7% родственников больных ПБЦ (в популяции — только в 0,5% случаев). В настоящее время не подвергается сомнению связь между развитием ПБЦ и обнаружением определенных антигенов главного комплекса гистосовместимости.

Триггерными факторами иммунопатологической реакции при ПБЦ могут служить **вирусные (гепатотропные вирусы), бактериальные (энтеробактерии, хеликобактер) и другие антигены (АГ)**. Частота обнаружения маркеров вирусов гепатитов В, С, G при ПБЦ составляет 5–17% (по данным ЦНИИГ — 21%). Но нередко заболевание развивается вследствие только нарушения иммунорегуляции.

Суть гипотезы о триггерной роли вирусных и бактериальных АГ в следующем: известно, что между митохондриями млекопитающих и бактерий имеется определенное сходство. В процессе эволюции многие АГ, в том числе и E₂-антиген внутренней мембраны митохондрий человека, остаются высококонсервативными и имеются у бактерий, дрожжей и млекопитающих. Возможны перекрестные реакции на АГ эпителия желчных протоков и микроорганизмов. Белки, чувствительные к специфичным для ПБЦ АМА, выявляются у некоторых видов микроорганизмов (эшерихий, риккетсий) и, по-видимому, локализируются в их стенке. Возможно, что обнаруживаемые при ПБЦ

АМА изначально направлены против АГ энтеробактерий, появляющихся при кишечных инфекциях. Имеются данные о высокой частоте обнаружения иммуноглобулинов класса А к колретрикулину у пациентов с ПБЦ, иерсиниозом и алкогольными заболеваниями печени, что отражает реактивность иммунной системы кишечника и позволяет предположить наличие неизвестных бактериальных АГ, которые также могут быть пусковыми факторами в развитии ПБЦ. Обнаружено перекрестное реагирование между *Mycobacterium gordone* и E₂-субъединицей пируватдегидрогеназного комплекса — главной иммунной мишенью для АМА при ПБЦ, однако в ткани печени обнаружить *M. gordone* не удалось.

При исследовании гепатобиоптатов у каждого четвертого обследованного с хроническими холестатическими заболеваниями выявляется *Helicobacter pylori* в ткани печени. В 69% случаев в сыворотке крови больных ПБЦ обнаружены антитела к *H. pylori*. Можно предположить, что инфицирование *H. pylori* стимулирует аутоиммунный ответ при развитии ПБЦ.

В развитии и течении ПБЦ важную роль играют **нарушения функциональной активности иммунной системы**, в частности Т- и В-лимфоцитов, регулирующих клеточные и гуморальные иммунные реакции. Эпителий желчных протоков оказывается инфильтрированным цитотоксическими Т-лимфоцитами.

Большое значение в патогенезе ПБЦ придается **спектру продуцируемых цитокинов** — биологически активных медиаторов, осуществляющих взаимодействие иммунокомпетентных клеток между собой и с другими клетками. Различные цитокины избирательно стимулируют клеточные субпопуляции и экспрессию мембранных молекул, что необходимо для взаимодействия иммунокомпетентных клеток с клетками эпителия желчных протоков. Посредством цитокинов регулируются характер, глубина и

продолжительность воспаления и иммунного ответа организма. По данным ЦНИИГ, у больных ПБЦ в 76–97% случаев определяется умеренно повышенное содержание цитокинов с провоспалительными (фактор α некроза опухоли, интерлейкин-6, интерферон- γ) и противовоспалительными свойствами (интерлейкин-4). Концентрации этих цитокинов увеличиваются с нарастанием биохимической и иммунологической активности заболевания, что подтверждает их роль в поддержании и регуляции воспаления при ПБЦ.

Возможный непосредственный механизм гибели клеток при ПБЦ — **апоптоз**, осуществляемый и Т-хелперами, и секретлируемыми цитокинами. Апоптоз определяют как форму программированной смерти клетки с характерными морфологическими и биохимическими признаками. Основными клетками, подвергающимися апоптозу в печени больных ПБЦ, являются клетки билиарного эпителия (в отличие от гепатоцитов при аутоиммунном гепатите). Апоптоз эпителиальных клеток в желчных протоках при ПБЦ определяется достоверно чаще, чем при первичном склерозирующем холангите (ПСХ) и у здоровых лиц. Возможно, при ПБЦ, в отличие от ПСХ, апоптоз имеет вторичный характер по отношению к воспалительному поражению клеток.

Значение гуморального иммунного ответа при ПБЦ подтверждается высоким уровнем секреции иммуноглобулинов М (IgM) и **аутоантител к различным субклеточным структурам, прежде всего к митохондриям**. Тесная связь между ПБЦ и АМА была впервые обнаружена Doniach et al. в 1966 г. Чаще всего в рутинной практике определяют суммарные АМА с помощью метода непрямой иммунофлюоресценции (ИФЛ), а в последнее десятилетие разработан высокочувствительный метод иммуноферментного анализа (ИФА) для определения отдельных типов АМА. Для ПБЦ характерно

обнаружение антимитохондриальных антител к M_2 -антигену ($АМАМ_2$), вырабатывающихся против антигенов, расположенных на внутренней стороне мембраны митохондрий в виде комплекса ферментов (E_2 -субъединица пируватдегидрогеназного комплекса). $АМАМ_2$ выявляются у большинства больных ПБЦ (85–95%) и не являются органо- или видоспецифичными. По данным ЦНИИГ, у больных ПБЦ методом ИФА в периферической крови $АМАМ_2$ обнаружены в 85,4% случаев, их содержание составило в среднем $250,2 \pm 67,8$ ед/мл (от 40 до 1400 ед/мл). Увеличение уровня $АМАМ_2$ коррелировало с возрастанием клинико-биохимической и иммунологической активности, достигая максимума на 3–4-й стадиях ПБЦ, что подтверждает их прогностическое значение.

Кроме обнаружения АМА в сыворотке крови, в последние годы появились работы об определении АМА в слюне и моче. АМА обнаружены в слюне у 9 из 12 больных ПБЦ с наличием АМА в сыворотке. В моче АМА обнаружены у 71 из 83 (86%) обследованных с ПБЦ и 71 из 78 (91%) больных ПБЦ, положительных по АМА. В контрольной группе, включавшей 58 человек с другими заболеваниями печени и здоровых лиц, АМА не были найдены ни в одном случае. Авторы предполагают, что использование этого метода для скрининга населения позволит обнаруживать доклинические стадии ПБЦ.

Клиническая картина

Развитию заболевания предшествует длительный бессимптомный период или течение под маской другой болезни. Этот факт служит основанием для выделения **бессимптомной стадии** ПБЦ. Как правило, в это время физикальные изменения отсутствуют, но в крови может быть выявлено небольшое повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП). С помощью ИФЛ

обнаруживаются суммарные АМА в диагностическом титре 1 : 40 и выше.

Заболевание начинается незаметно. Пациенты с ПБЦ на ранних стадиях чувствуют себя хорошо и длительно сохраняют трудоспособность. К наиболее ранним и постоянным симптомам относится **кожный зуд** — локальный или диффузный, умеренный или резко выраженный. Иногда он бывает единственным симптомом на протяжении нескольких месяцев или даже лет. Зуд может стать мучительным и вызывать у больных хроническую бессонницу, которая приводит к утомляемости, снижению работоспособности и качества жизни. У некоторых больных зуд появляется на более поздних этапах, но может и отсутствовать на протяжении всего периода заболевания.

Желтушность склер и кожных покровов в небольшом числе случаев предшествует кожному зуду, но обычно появляется спустя несколько месяцев или лет, иногда эти симптомы возникают практически одновременно. На ранних стадиях заболевания желтуха может иметь волнообразный характер, а в дальнейшем часто отмечается ее неуклонное прогрессирование.

Нередко больные жалуются на повышенную утомляемость и ноющие боли в правом подреберье различной интенсивности.

При осмотре обращает на себя внимание сухость и пигментация кожных покровов, следы расчесов, гиперкератоз кожи (в основном нижних конечностей), наличие ксантелазм на веках (очень редко — на ладонях и локтевых сгибах). Наряду с этим более чем у половины больных на момент первого обращения к врачу выявляется гепатомегалия различной степени выраженности (значительная гепатомегалия не характерна), у трети больных — небольшое увеличение селезенки. Отеки, асцит, проявления энцефалопатии обнаруживаются, как правило, в терминальной стадии заболевания.

Частота выявления клинических симптомов (%) у больных ПБЦ (n = 150) при первичной госпитализации в ЦНИИГ:

Слабость, утомляемость	68,8
Потеря в весе	24,6
Кожный зуд различной интенсивности	75,8
Изменения кожи (пигментация, сухость, ксантелазмы, ксантомы, следы расчесов)	67,2
Желтушность кожных покровов	12,5
Гепатомегалия	87,7
Спленомегалия	46,7
Отечно-асцитический синдром	11,7
Сочетание с аутоиммунными заболеваниями и синдромами	29,7
Бессимптомное течение	7,0

При лабораторном исследовании у больных ПБЦ выявляются характерные отклонения биохимического анализа крови: значительное повышение активности ЩФ, ГГТП, умеренное (в 3–5 раз) — аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспарагинаминотрансферазы (АсАТ), увеличение содержания билирубина (в различной степени). При исследовании гуморального иммунитета в подавляющем большинстве случаев обнаруживается значительное повышение уровня IgM (в среднем $6,2 \pm 0,6$ г/л). Диагностически значимым является обнаружение АМАМ₂. У больных ПБЦ часто выявляются антинуклеарные (АНА) и антигладкомышечные (АГМА) антитела; нередко определяются антифосфолипидные антитела, а также антитела к ретикулину и эндомизию. В клиническом анализе крови довольно часто отмечается умеренная анемия, увеличение СОЭ.

Примерно у трети больных уже на момент первого обращения к врачу выявляются **инструментальные признаки портальной гипертензии**: спленомегалия, изменение показателей портального кровотока, увеличение диаметра селезеночной и воротной вен, варикозное расширение вен пищевода.

ПБЦ часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями и синдромами. По данным ЦНИИГ, наиболее часто (31%) выявляются поражения легких в виде фиброзирующего альвеолита. У пятой части пациентов имеют место заболевания щитовидной железы: диффузный зоб и аутоиммунный тиреоидит. Достаточно часто ПБЦ сопутствует ревматоидный артрит — у 12,5%. В 1–3% обнаруживаются синдром Шегрена (сухой синдром: кератоконъюнктивит, ксерофтальмия, ксеростомия), синдром Рейно и системная склеродермия.

Длительно существующий холестаз приводит к ухудшению всасывания жирорастворимых витаминов, вследствие чего развиваются определенные **осложнения**. Наиболее часто встречается **остеопороз** (по данным ЦНИИГ — около 15%), связанный с нарушением метаболизма витамина D, участвующего в обмене кальция. В 10% случаев дефицит жирорастворимых витаминов проявляется трофическими нарушениями кожи, слизистых, нарушениями зрения, полинейропатией. Стеаторея, считающаяся характерной при наличии длительного холестаза, отмечена в наших наблюдениях в единичных случаях.

Гистологическая картина

Пункционная биопсия печени имеет большое значение в диагностике ПБЦ, особенно на бессимптомной и ранних стадиях заболевания. На стадии цирроза печени морфологические изменения становятся менее специфичными.

Деление ПБЦ на клинические и морфологические стадии условно. В биопсийном материале наблюдаются признаки по меньшей мере двух стадий заболевания с преобладанием одной из них.

При 1–2-й стадиях ПБЦ в биоптатах выявляют различную степень повреждения желчных канальцев. Наиболее ранними изменениями следует считать дистрофию, деструкцию и десквамацию эпителия желчных протоков (картина негнойной

деструктивного холангита). Характерно образование гранулем. Прогрессирование ПБЦ обусловлено преимущественно степенью разрушения внутрипеченочных желчных протоков.

При 2–3-й стадиях в биоптате обнаруживают пролиферацию канальцев, перидуктулярный фиброз, склероз с образованием слепых септ.

Для 4-й стадии ПБЦ характерна картина выраженного микронодулярного цирроза наряду с признаками, типичными для более ранних стадий.

При ПБЦ, как и при других заболеваниях, протекающих с холестазом, в печени откладывается медь, но не в токсичной форме. Много работ в последние годы посвящено эозинофильной инфильтрации портальных трактов при ПБЦ. Методом электронной микроскопии обнаружено наличие в гепатобиоптатах больных ПБЦ апоптотных телец, что подтверждает участие процессов апоптоза в повреждении клеток билиарного эпителия и гепатоцитов при ПБЦ.

Дифференциальный диагноз

ПБЦ следует дифференцировать с аутоиммунным гепатитом (АИГ), первичным склерозирующим холангитом (ПСХ), вирусными гепатитами, протекающими с холестазом (вирусный гепатит С, цитомегаловирусный гепатит и др.), алкогольным гепатитом, лекарственным поражением печени, саркоидозом и др.

При АИГ отмечаются высокие (в 8–10 раз и более выше нормы) уровни АсАТ и АлАТ, значительно повышается уровень IgG, выявляются АНА, АГМА. Повышение уровня маркеров холестаза не характерно.

Диагноз ПСХ устанавливается на основании характерной картины ретроградной холангиопанкреатографии или магнитно-резонансной холангиографии при отсутствии АМА.

Для исключения **вирусного поражения** печени всем больным необходимо определять маркеры вирусных гепатитов.

Холестаз, обусловленный приемом **лекарственных средств** либо **алкоголя**, устанавливается на основании данных анамнеза.

Сочетание многообразных внепеченочных клинических проявлений (поражение легких, лимфатических узлов, костной и нервной систем, миокарда, глаз) с изменениями лабораторных показателей (уровень кальция в крови, активность конвертирующего фермента и др.) требует исключения **саркоидоза**.

Критерии для постановки диагноза ПБЦ:

- женский пол (90% заболевших);
- жалобы на слабость, кожный зуд, желтуху;
- наличие умеренной гепатомегалии неясного генеза;
- изменения кожных покровов (гиперпигментация, ксантелазмы, следы расчесов);
- повышение ГГТП, ЩФ, IgM в сыворотке крови;
- обнаружение АМА в сыворотке крови;
- гистологические признаки ПБЦ в биоптате с определением АМА иммуногистохимическим методом в ткани печени;
- наличие внепеченочных системных проявлений.

Течение и прогноз

Варианты дебюта заболевания

Анализ данных анамнеза и клинических симптомов больных ПБЦ, наблюдавшихся нами в ЦНИИГ, позволил выделить несколько вариантов начала заболевания.

Наиболее часто ПБЦ дебютирует кожным зудом (76%), значительно реже — желтухой (12,5%).

Значительно реже первыми проявлениями ПБЦ служат осложнения цирроза печени (отечно-асцитический синдром — 11,7%, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода — 1,5%) и внепеченочные системные проявления (ревматоидный арт-

рит, аутоиммунный тиреоидит, синдром Рейно и др.) – 1,5%.

У 7% заболевание выявлено на клинически бессимптомной стадии.

Варианты течения ПБЦ

Классическая клиническая картина ПБЦ включает кожный зуд различной интенсивности, обнаружение АМА в сыворотке крови, незначительное или умеренное повышение активности аминотрансфераз (в 2–3 раза выше нормы).

В последние годы значительно возрос интерес к больным ПБЦ, не имеющим в сыворотке крови АМА, – так называемым **АМА-негативным пациентам**, которые составляют 5–15% от всех больных. Некоторые зарубежные ученые выделяют группу АМА-негативных больных в отдельную нозологическую единицу – аутоиммунный холангит (АИХ). Для этой патологии характерны все клинические и гистологические признаки ПБЦ, однако АМА в сыворотке крови не выявляются. Некоторые авторы указывают на наличие у таких больных в сыворотке крови высоких титров АНА и АГМА (1 : 160 и более). Существует точка зрения, согласно которой АИХ является ранней стадией ПБЦ. При сравнительном изучении групп больных ПБЦ, серонегативных и серопозитивных по АМА, выявлено, что частота встречаемости генов DRβ1*08 и DQβ*04 класса II HLA была значительно выше у АМА-позитивных больных ПБЦ по сравнению с контролем (14,9 и 6,5%), а в группе АМА-негативных пациентов эти гены не обнаруживались. Возможно, аутоиммунный ответ в виде образования АМА в определенной группе больных обусловлен генетически.

У части больных могут наблюдаться клинические проявления и/или гистологические признаки, характерные как для ПБЦ, так и для АИГ. Для описания этих случаев чаще всего используют термин **“перекрестный синдром”** (overlap-syndrome). Частота этого синдрома составляет 6–15%.

Таким образом, можно выделить следующие **варианты течения ПБЦ**:

- 1) классический АМА₂-позитивный;
- 2) АМА₂-негативный;
- 3) перекрестный синдром ПБЦ и АИГ (overlap-syndrome).

Прогноз

У больных с бессимптомным течением заболевания прогноз не отличается от такового в популяции. Продолжительность жизни этих больных составляет 15–20 лет и более.

С появлением клинических симптомов прогноз ухудшается, средняя продолжительность жизни составляет около 12 лет.

Предложены различные **прогностические модели** для больных ПБЦ. Наибольшей популярностью пользуется модель, разработанная в клинике Mayo, учитывающая возраст больного, сывороточный уровень билирубина и альбумина, протромбиновое время, наличие или отсутствие асцита. В последние годы выживаемость больных ПБЦ оказалась выше, чем предполагаемая по модели Mayo, что связывается с частой диагностикой заболевания на ранних стадиях.

В клинической практике для оценки прогноза врачу достаточно определять концентрацию билирубина в сыворотке крови каждые полгода. Ее нарастание свидетельствует о прогрессировании заболевания.

Течение ПБЦ непрерывно прогрессирующее, происходит постепенное нарастание желтухи и формирование цирроза печени с последующей декомпенсацией в виде варикозного расширения вен пищевода, расширения воротной и селезеночной вен, появления отеочно-асцитического синдрома, нарушения белково-синтетической функции печени, нарастания печеночноклеточной недостаточности. Активность ферментов холестаза и цитолиза может снизиться на поздних стадиях ПБЦ вследствие снижения функционирующей массы пече-

ни. В терминальной стадии возможно также уменьшение кожного зуда. Больные погибают от кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода либо при явлениях нарастающей печеночноклеточной недостаточности.

Больные ПБЦ имеют повышенный **риск развития холангиокарциномы и гепатоцеллюлярной карциномы** и поэтому должны находиться под постоянным наблюдением. У 114 из 1692 пациентов с ПБЦ, наблюдавшихся в клинике Mayo в 1976–1985 годах, был выявлен первичный рак печени. Риск развития гепатоцеллюлярной карциномы на поздних стадиях ПБЦ сравним с аналогичным риском при циррозе печени, ассоциированном с вирусом гепатита С.

Лечение

Патогенетическая терапия

Целью проводимой патогенетической терапии при ПБЦ является замедление прогрессирования заболевания, улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности.

В настоящее время наиболее эффективным признано применение **урсодезоксиколовой кислоты** (УДХК). Основные эффекты УДХК при лечении холестатических заболеваний печени обусловлены холеретическим, антиапоптотическим и иммуномодулирующим механизмами. Применение препарата в суточной дозе 13–15 мг/кг в течение 3 мес и более приводит на ранних стадиях ПБЦ к улучшению самочувствия и положительной динамике лабораторных тестов.

Суммируя результаты лечения ПБЦ, Leuschner U. (2001) приводит данные о том, что монотерапия УДХК способствует нормализации биохимических показателей у 33% больных через 3–5 лет от начала лечения. При неполном биохимическом ответе прогрессирование заболевания отмечается в 28% случаев, а при полном биохимическом ответе — только в 5%. У больных с неполным биохимическим ответом предлага-

ется применять УДХК в комбинации с иммуносупрессантами.

Приводятся данные о 2-летнем лечении больных ПБЦ **сочетанием УДХК с сулиндаком** (нестероидным противовоспалительным препаратом) в дозе 100–300 мг/сут. У больных, получавших сулиндак, достоверно снизились активность ЩФ, ГГТП, а также содержание IgM и IgG по сравнению с группой монотерапии УДХК и неполным биохимическим ответом.

В качестве патогенетического средства в лечении больных ПБЦ применяется также **адеметионин**, увеличивающий текучесть клеточных мембран, повышающий их устойчивость к цитотоксическим воздействиям желчных кислот, свободных радикалов и других токсических агентов.

У больных с перекрестным синдромом ПБЦ и АИГ применяют в сочетании с УДХК **глюкокортикостероиды** (ГКС) — преднизолон 20–30 мг/сут с последующим снижением до поддерживающей дозы 5–10 мг/сут. ГКС обуславливают регрессию клинической симптоматики, улучшение гистологических и биохимических параметров, повышение качества и увеличение продолжительности жизни. Проводится изучение одновременного приема ГКС и бисфосфонатов (алендронат, этидронат) с целью снижения риска тяжелого остеопороза.

Другие иммуносупрессивные препараты. Многочисленные контролируемые исследования показали отсутствие существенного положительного влияния на продолжительность жизни больных азатиоприна, метотрексата, циклоспорина, Д-пеницилламина, колхицина. В то же время побочные действия некоторых из них настолько серьезны, что в настоящее время эти препараты не рекомендуются для лечения больных ПБЦ.

Имеется сообщение о применении нового препарата иммуносупрессивного действия, селективно и обратимо ингибирующего функции Т-лимфоцитов. Прием в те-

чение 12 мес микофенолата мофетила (2 г/сут) в сочетании с УДХК (1 г/сут) способствовал значительному снижению активности ЩФ и воспалительных изменений в ткани печени. Авторы предлагают использовать эту комбинацию препаратов для длительного лечения больных ПБЦ, в том числе и на бессимптомной стадии.

В качестве альтернативы преднизолону, усиливающему проявления остеопороза, приводятся данные о лечении будесонидом — ГКС новой генерации, системная циркуляция которого составляет 20% (у преднизолона — 80%, метилпреднизолона — 87%, гидрокортизона — 58%). В суточной дозе 3–9 мг/сут будесонид уменьшает количество $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ и других популяций лимфоцитов на 60%, что соответствует по эффективности 16–32 мг/сут преднизолона. Двухлетнее лечение УДХК в сочетании с будесонидом (9 мг/сут) показало достоверное уменьшение основных показателей цитолиза и холестаза, а также улучшение гистологической картины по сравнению с монотерапией УДХК (при минимальном риске снижения минеральной плотности костной ткани).

В последние годы большая роль отводится эозинофильной инфильтрации портальных трактов у больных ПБЦ. В связи с этим актуально сообщение о лечении небольшой группы больных ПБЦ пранлукастом — антилейкотриеновым препаратом, применяющимся при бронхиальной астме и атопическом дерматите. Положительные результаты получены у всех 12 пациентов: через 1, 2 и 6 мес лечения снизились активность ЩФ, ГГТП и содержание IgM и IgG.

Для оценки действия всех вышеназванных препаратов необходимо проведение дальнейших исследований.

Симптоматическое лечение

Симптоматическое лечение при ПБЦ направлено на уменьшение кожного зуда,

укрепление костной ткани, устранение последствий дефицита желчи в кишечнике.

Для **уменьшения кожного зуда** применяют препараты, уменьшающие поступление желчных кислот в энтерогепатическую циркуляцию: ионообменные смолы (вазозан, квестран, холестирамин), другие адсорбенты (энтеросгель, полифепан). Использование фенобарбитала (индуктора микросомального окисления) ограничено выраженным седативным эффектом. Блокаторы H_1 -рецепторов гистамина (тавегил, диазолин, пипольфен) оказывают кратковременный эффект. Расширяется использование экстракорпоральных методов, особенно в случаях сочетания интенсивного кожного зуда с гиперхолестеринемией. Эти методы дают быстрый, но нестойкий эффект, их применение ограничено высокой стоимостью.

При наличии **остеопороза** применяются препараты витамина D_3 в сочетании с кальцием (альфакальцидол) и другие лекарственные средства.

С целью **восполнения дефицита жирорастворимых витаминов** больным назначаются их синтетические аналоги. Дозы, способ введения и продолжительность лечения определяются индивидуально в зависимости от степени гиповитаминоза.

Трансплантация печени

Метод выбора на терминальной стадии ПБЦ — трансплантация печени. **Показания для трансплантации печени при ПБЦ** (Leuschner U., 2001):

- содержание билирубина в сыворотке более 150 мкмоль/л с сохраняющейся тенденцией к росту;
- снижение протромбинового индекса ниже 30%;
- нарастающая печеночная энцефалопатия;
- асцит, резистентный к лечению;
- уменьшение объема печени менее 800 см³ (по данным УЗИ);
- неэффективность лечения кожного зуда.

Тяжелый остеопороз, резкое снижение качества жизни также могут служить основанием для осуществления трансплантации печени.

Ближайшие и отдаленные результаты трансплантации печени у больных ПБЦ оцениваются как хорошие. Быстро уменьшаются кожный зуд, желтуха, асцит и проявления печеночной энцефалопатии. В связи с проведением в послеоперационном периоде иммуносупрессивной терапии выраженность остеопороза вначале нарастает, но затем стабилизируется. Выживаемость больных в течение 5 лет после трансплантации, по данным крупных европейских центров, достигает 85–90%. Большая часть больных (до 80%) после успешной трансплантации печени полностью восстанавливает работоспособность. В послеоперационном периоде у 10–15% больных отмечено появление гистологических признаков ПБЦ без клинических симптомов. Необходимость в повторной трансплантации возникает примерно у 10% пациентов.

Рекомендуемая литература

- Голованова Е.В. Диагностическое и прогностическое значение антимитохондриальных антител и цитокинов при первичном билиарном циррозе: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 168 с.
- Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. М., 2001. 102 с.
- Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей: Пер. с нем. М., 2001. 256 с.
- Подымова С.Д. Современные представления о патогенезе и терапии внутрипеченочного холестаза // Рус. мед. журн. 2001. Т. 3. № 2. С. 66–69.
- Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. М., 1999. 859 с.
- Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Агафонова Н.А. и др. Внутрипеченочный холестаз — от патогенеза к лечению // Практикующий врач. 1998. № 13. С. 20–23.
- Chazouilleres O., Wendum D., Serfaty L. et al. Primary biliary cirrhosis autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy // Hepatol. 1998. V. 28. № 2. P. 296–301.
- Faust T.W. Recurrent primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis after transplantation // Liver Transpl. 2001. № 11. Suppl. 1. P. 99–108.
- Kim W.R., Lindor K.D., Locke G.R. et al. Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a US community // Gastroenterol. 2000. V. 119. № 6. P. 1631–1636.
- Liermann G.R.F., Evangelista G.C., McMaster P. et al. Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center // Hepatol. 2001. V. 33. № 1. P. 22–27.
- Miyaguchi S., Oda M., Saito H. et al. Novel therapeutic approach to primary biliary cirrhosis patients: anti-eosinophil strategy // Hepato-Gastroenterol. 1998. V. 45. № 23. P. 1457–1461.
- Nijhawan P.K., Therneau T.M., Dickson E.R. et al. Incidence of cancer in primary biliary cirrhosis: The Mayo experience // Hepatol. 1999. № 29. P. 1396–1398.
- Tanaka A., Borchers A.T., Ishibashi H. et al. Genetic and familial considerations of primary biliary cirrhosis // Amer. J. Gastroenterol. 2001. V. 96. № 1. P. 8–15.