

Т.Е.ПОЛУНИНА, д.м.н., профессор, И.В.МАЕВ, д.м.н., профессор, МГМСУ, Москва

Первичный билиарный цирроз

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) — это хроническое воспалительное заболевание междольковых и септальных внутрипеченочных желчных протоков. Деструкция этих маленьких протоков приводит к нарушению выделения желчи. Холестаз вызывает повреждение гепатоцита, которое приводит к прогрессирующему фиброзу и, в конечном счете, к циррозу. Если не провести трансплантацию печени, возможно развитие печеночной недостаточности, которая приводит к летальному исходу.

■ ДИАГНОСТИКА

Антимитохондриальные антитела.

Выделение антимитохондриальных антител (АМА) в качестве серологического признака ПБЦ значительно ускорило диагностику и доказало специфичность этого заболевания. Это не-органное, специфическое антитело к 2-оксо-кислотодегидрогеназным ферментам, расположенным на внутренней мембране митохондрий. При использовании чувствительной иммуносорбентной пробы или иммуноблоттинга, АМА могут быть обнаружены у 95% пациентов с гистологическими и клиническими проявлениями ПБЦ, и они редко выявляются при любом другом заболевании. Иногда они определяются при аутоиммунном гепатите, но, к счастью, не выявляются при других хронических заболеваниях печени. Наряду с АМА при ПБЦ отмечается увеличение щелочной фосфатазы и γ -глутаматтранспептидазы, что также характерно для холестаза, повышение иммуноглобулина Ig M и общего холестерина.

Биопсия печени.

Из-за высокой специфичности АМА, некоторые клиницисты оспаривают вопрос о необходимости проведения биопсии печени у пациентов с ПБЦ. Проведение биопсии печени для диагностики ПБЦ не обязательно у женщин средних лет с жалобами на усталость, зуд, повышенными ферментами, свидетельствующими о холестазе, повышенным IgM и положительными АМА. Проведение биопсии в таких ситуациях действительно не обосновано. Схема диагностики, первоначально введенная Scheuer в 1967 г., и далее усовершенствованная Ludwig и коллегами в 1978 г., до сих пор широко применяется. Гистологическая структура подразделяется на степени от I до IV, при I степени выявляется только

портальное воспаление с поражением протоков (+/-гранулематоз), а IV степень — это цирроз. Хотя ранее предполагалось, что болезнь приблизительно за 2 года прогрессирует от ранней стадии до цирроза, но в настоящее время выявлено, что это неверно. Фактически, при ПБЦ существует возможность ошибки диагностики из-за биопсии. Т.к. при биопсии из одной части печени могут быть найдены ранние признаки поражения, тогда как в препарате из другой части печени могут определяться фиброз и/или цирроз печени. Но у больных с сохраненной синтетической функцией печени лабораторные данные находятся в пределах нормы (уровень белка, γ -глобулинов, отсутствие асциты) и биопсия печени является единственным способом диагностировать ПБЦ. При этом признаки первой стадии в сочетании с неизменными лабораторными показателями являются хорошим прогнозом, в отличие от обнаружения при биопсии значительного фиброза или цирроза. Кроме того, недавние исследования показали, что наличие лимфоплазматического гепатита предвещает более быстрое прогрессирование болезни, повреждение желчных протоков и развитие печеночной недостаточности даже при отсутствии цирроза.

Поэтому биопсия для определения четкого прогноза заболевания рекомендована всем пациентам, за исключением достигших возраста 70 лет и старше, т.к. ПБЦ уже не влияет на продолжительность их жизни. Естественно, биопсия показана в том случае, если существует сомнение в точности диагноза. На *рисунке 1*

■ Выявление лимфоплазматического гепатита говорит о более быстром прогрессировании заболевания, повреждении желчных протоков и развитии печеночной недостаточности даже при отсутствии цирроза.

Рисунок 1. Макроскопическая (А) и гистологическая (В) картины при ПБЦ



представлены макроскопическая и гистологическая картины печени при ПБЦ. Характерными признаками ПБЦ на гистологической картине являются выраженный фиброз и формирование узелков поврежденных гепатоцитов.

На *рисунке 2* представлен алгоритм дифференциальной диагностики холестатических заболеваний с выявлением наличия маркеров ау-

тоиммунных заболеваний AMA, ANA (антинуклеарные антитела) и ASMA (антитела к гладким мышечным клеткам). Положительным результатом AMA считается титр выше 1:80 у женщин после 40 лет с ПБЦ, под-

твержденным биопсией печени. При отрицательном результате AMA уточняется наличие положительного ответа на ANA с проведением эндоскопической ретроградной панкреатографии (ЭРПГ); при наличии клинических проявлений проводится магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) и КТ. МРХПГ — это современная неинвазивная альтернатива ЭРПГ. Иногда, для уточнения диагноза, возможно их сочетание. КТ холангиография также является неинвазивной технологией, которая дает возможность визуализации билиарного дерева у 36% пациентов, которым невозможно провести другие инструментальные исследования. При проведении КТ холангиографии с введением внутривенного контраста высок риск наступления побочных реакций, включая анафилаксию и внезапную смерть, что ограничивает использование данной методики. При наличии выявленной патологии при холангиографии ПСХ и возможности ВИЧ холангиопан-

тии необходимо контролировать лабораторные и клинические тесты в динамике. При нормальных показателях ЭРПГ проводится биопсия печени. Наличие незначительных изменений в билиарных трактах требуют проведения дифференциальной диагностики между AMA отрицательными пациентами с неизменной холангиограммой и клиническими проявлениями AMA негативного ПБЦ или аутоиммунным холангитом, проявляющимся наличием диагностического титра ANA и/или ASMA. Перспективы проведения биопсии печени зависят от поражений мелких желчных ходов при

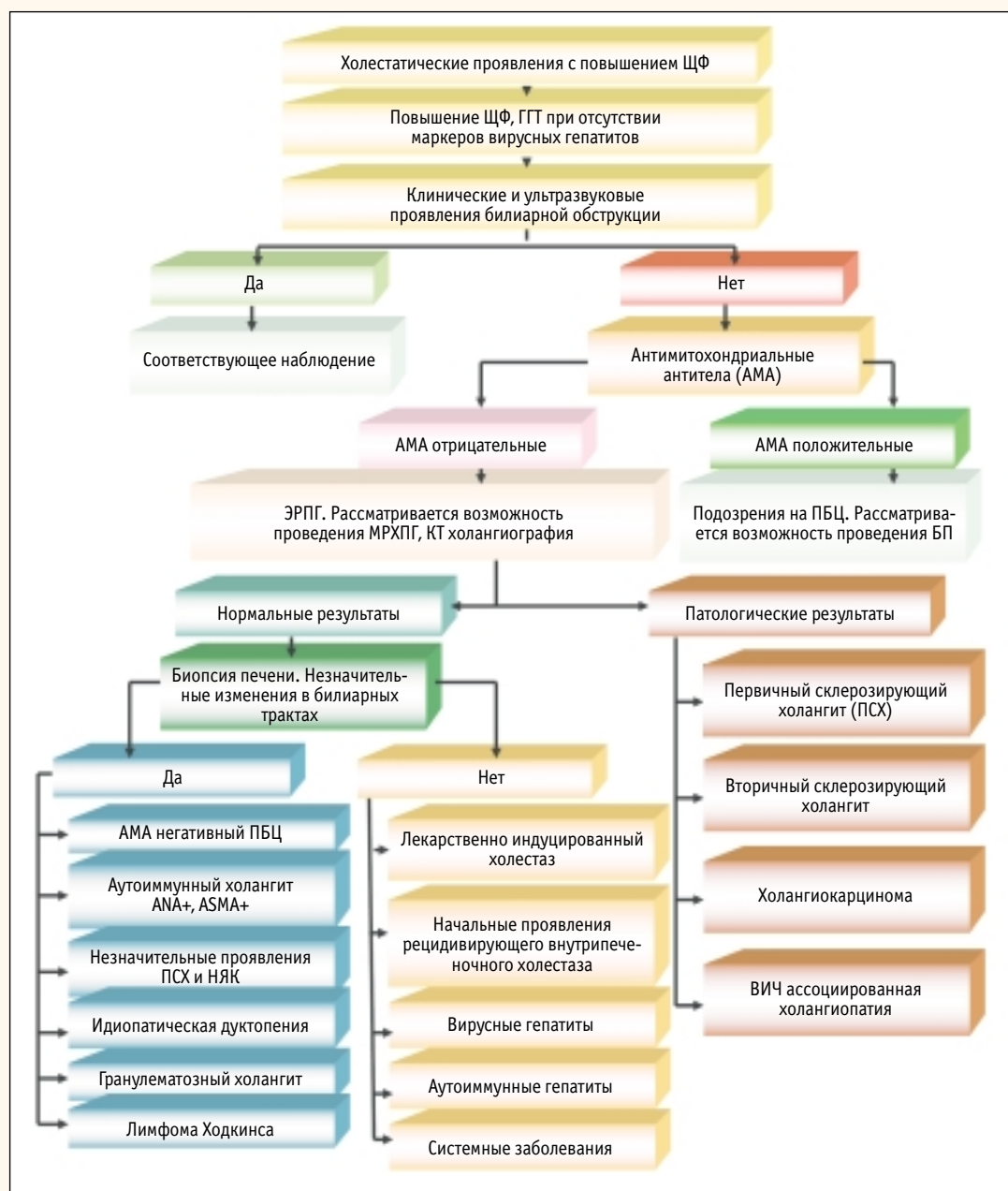
ПСХ, идиопатической дуктопении, гранулематозного холангита и лимфомы Ходжкина. Отсутствие изменений в мелких билиарных трактах требует дифференциальной диагностики с лекарственным холестазом, с рецидивирующим печеночным холестазом, вирусными гепатитами, аутоиммунными гепатитами и системными заболеваниями.

СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ

Наряду с AMA у пациентов всегда присутствует признак безжелтушного холестаза с умеренным повышением аминотрансфераз при неизменном биохимическом спектре сыворотки крови. Аспарагиновая трансаминаза и аланиновая трансаминаза, в соотношении больше чем четыре — к пяти нормам, должны вызвать подозрение о наличии другого диагноза. Точно так же пациенты, у которых возникает спонтанное разрешение желтухи, вряд ли страдают ПБЦ. В таких случаях необходимо проведение тщательного обследования для исключения обструкции желчных путей, повреждения печени лекарственным препаратом или алкоголем, а также вирусных гепатитов. У небольшого числа пациентов с ПБЦ возможно наличие признаков аутоиммунного гепатита (АИГ) — это т.н. синдром наложения ПБЦ на АИГ. Выявление подобных диагнозов важно, т.к. от этого зависит проведение определенной терапии. Несмотря на то что до настоящего времени не выявлено диагностических критериев синдрома перекреста, его особенности включают повышение IgG ($> 2 \cdot$ верхних границ нормы), положительные ANA и/или ASMA и, что наиболее важно, выявляют поверхностный гепатит при биопсии печени. Несмотря на то что терапия кортикостероида-

■ Биопсия печени для определения четкого прогноза заболевания рекомендована всем пациентам моложе 70 лет.

Рисунок 2. Алгоритм дифференциальной диагностики холестатических заболеваний. Адаптировано из [13]



Примечание. ЩФ — щелочная фосфатаза, ГГТ — γ-глутамил трансфераза, АМА — антимитохондриальные антитела, ЭРПГ — эндоскопическая ретроградная панкреатография, МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография, КТ — компьютерная томография, ПБЦ — первичный билиарный цирроз, БП — биопсия печени, АНА — антиядерные антитела, ASMA — антитела к гладким мышечным клеткам, НЯК — неспецифический язвенный колит, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

ми считается одним из самых эффективных методов лечения для этой группы пациентов, они хорошо отвечают также на лечение урсодезоксихолиевой кислотой (УДХК), также как и пациенты только с ПБЦ.

У некоторых больных ПБЦ возможно отсутствие АМА при наличии клинических, биохимических и гистологические особенностей (даже при проведении повторного исследования и использовании очень чувствительных методов).

Эти пациенты имеют тенденцию к циркуляции АНА или ASMA, часто в высоком титре. Перед установлением диагноза АМА-негативного ПБЦ, необходимо проведение исследования функции ЖКТ с использованием холангиопанкреатографии, магнитного резонанса или эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии обязательно для исключения первичного склерозирующего холангита и/или желчной обструкции.

Таблица 1. Стратегия профилактики и терапии первичного билиарного цирроза и его осложнений

Проблемы	Стратегия терапии
Астения	Не поддается лечению, исключая гипотиреоз
Зуд	Холестирамин 10 мг до и после завтрака; рифампицин 150 мг 2 раза в день; налтрексон 50 мг 1 раз в день (применять осторожно); ультрафиолетовое облучение
Сиаладенит/синдром Сьегрена	Капли натуральной слезы; вода, жевательная резинка без сахара; регулярная и тщательная забота о зубах; пилокарпин
Остеопороз	Кальций 1 500 мг/д + витамин Д 800 Ед/д; при остеопорозе — бифосфонаты; заместительная гормонотерапия (используют осторожно); кальцитонин
Гепатоцеллюлярная карцинома	Проведение ультразвукового исследования при циррозе каждые 6 месяцев
Варикозное расширение вен пищевода	Постоянный скрининг тромбоцитов <200,000/ μ L; β -блокаторы/при необходимости перевязка сосудов
Гиперхолестеринемия	Холестирамин (первая линия). Статины (при необходимости)

СТАТИСТИКА

Поскольку в последнее время увеличились возможности диагностировать ПБЦ на более ранних этапах, анализировать распространенность заболевания становится легче. В настоящее время предлагается выделять доклиническую стадию, при которой у пациентов определяется наличие АМА при нормальной биохимии печени. У некоторых пациентов имеются гистологические особенности ПБЦ при биопсии печени, и на протяжении 10 лет у большинства развивается холестаз. До появления биохимических признаков холестаза течение ПБЦ может быть бессимптомным, что значительно ухудшает прогноз. В начале данные по бессимптомному течению ПБЦ показывали, что при течении болезни более 10 лет симптомы появляются у 50% пациентов. Данные же современных исследований показывают, что в течение 5 лет симптомы появляются приблизительно у одной трети пациентов. Длительные исследования демонстрируют, что ПБЦ с бессимптомным течением

имеет тенденцию прогрессировать значительно медленнее, чем ПБЦ с выраженными клиническими признаками, т.е. средняя продолжительность жизни при последнем составляет 8 лет, а при ПБЦ с бессимптомным течением —

16 лет. Т.к. у большинства пациентов нет данных о предполагаемой продолжительности жизни, а ПБЦ — медленно прогрессирующее заболевание, можно предположить, что ПБЦ, возможно, не влияет на продолжительность жизни данного человека. Данные исследования,

проводившегося в Северной Англии, показали, что 54% пациентов с бессимптомным течением ПБЦ умерли не вследствие своего заболевания, а по другим причинам.

ПОКАЗАТЕЛИ РИСКА

Было выявлено множество шкал оценки риска для прогноза при ПБЦ. Ни при одном исследовании не было выявлено прогностической ценности тяжести симптомов, титра или наличия АМА или уровня щелочной фосфатазы или аминотрансфераз. Напротив, уровень билирубина значим

■ После установлении диагноза ПБЦ необходимо выполнение эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ, для скрининга варикозного расширения вен.

для определения степени риска. Наиболее широко используется шкала, разработанная в клинике Мейо, не требующая обязательного проведения биопсии печени. Она принимает во внимание возраст, содержание альбумина, протромбиновое время и наличие задержки жидкости на фоне терапии диуретиками или без их применения. Шкала риска Мейо применяется и при терапии УДХК и трансплантации печени.

■ При выявлении варикоза должна быть назначена терапия β -блокаторами или проведение эндоскопической перевязки варикозных вен.

ТЕРАПИЯ

Тактика ведения пациентов с ПБЦ может быть разделена на следующие компоненты: симптоматическая/профилактическая терапия и патогенетическая терапия (табл. 1). Несмотря на то что большее внимание сосредоточено на патогенетической терапии, часто симптоматическая или профилактическая терапия могут быть более значимы для пациента.

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Самые распространенные симптомы, на которые жалуются пациенты с ПБЦ, — усталость и зуд. Они могут быть чрезвычайно изнуритель-

ными и значительно ухудшать качество жизни пациентов.

Усталость. К сожалению, до настоящего времени не было найдено средств лечения усталости у больных с ПБЦ. Существует множество спорных сообщений, что УДХК уменьшает симптомы астении, а также предварительные исследования метотрексата (MTX) свидетельствуют о его эффективности для снятия усталости. Несмотря на то что астения при

ПБЦ практически не поддается лечению, необходимо исключение других заболеваний, которые могут провоцировать развитие астении. Необходимо исключение гипотиреоза, который может возникать при ПБЦ. Синдром астении имеет множество причин и может наблюдаться у большей части населения. Необходимо изучить историю сна и выявить вредные привычки, которые могут усиливать усталость, например чрезмерное потребление кофеина и/или потребления никотина, наличие ожирения, нехватка физической нагрузки, нарушение сна и использование седативных средств, ухудшаю-



СИБЕКТАН® применяется в качестве гепатопротекторного и желчегонного средства на фоне воспалительного процесса слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при:

- хроническом вирусном гепатите
- хроническом бескаменном холецистите с гипомоторной дискинезией желчного пузыря
- хронический гепатит на фоне хронического гастродуоденита и язвенной болезни желудка
- жировой дистрофии печени
- комплексной терапии цирроза печени

Преимущества:

- возможность лечения сочетанной патологии (болезни печени, желчного пузыря, желудка и двенадцатиперстной кишки, кишечника) одним препаратом
- применяется на фоне воспалительного процесса желудочно-кишечного тракта
- стимулирует регенерацию поврежденной слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки
- восстанавливает сократительную способность желчного пузыря при дискинезии желчевыводящих путей
- улучшает моторику желудочно-кишечного тракта
- хорошо переносится
- экономичен по стоимости курса лечения

ЗАО «Фармцентр ВИЛАР»
www.vilar-plant.ru
Телефон «Горячей линии» (495) 388-47-00

Имеются противопоказания. Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом.

щих его качество. Часто исключение одного или более из этих факторов может помочь в терапии усталости.

Зуд. Несмотря на то что точная причина зуда неизвестна, существует множество методов терапии этого неприятного симптома. По существу, маловероятно возникновение зуда при повышении желчных кислот, но в то же время желчь содержит определенный фактор, который потенциально может вызывать зуд. Следовательно, при подобном зуде будет эффективным использование холестирамина. Он рекомендован к применению до и после завтрака, для того чтобы совпадать с максимальной секрецией желчного пузыря. При этом важно предупредить пациентов, что данный препарат оказывает влияние на действие других препаратов, включая УДХК, в течение 4 ч после приема, а также может вызвать запор. Если пациенты принимают холестирамин утром, лучше перенести прием УДХК, кальция и витамина Д на вечер. При отсутствии эффективности или плохой переносимости холестирамина можно использовать рифампицин. Несмотря на то что рифампицин гепатотоксичен, гепатит возникает только при его приеме в комбинации с изониазидом. При дозировке 150 мг 2 раза в день резко снижается риск возникновения побочных эффектов (за исключением окрашивания мочи в оранжевый цвет). Однако недавнее сообщение о возникновении трех случаев рифампицин-опосредованного гепатита у больных с ПБЦ подчеркивает важность клинического исследования у всех пациентов, получающих это лечение. При неэффективности вышеуказанной терапии могут использоваться антагонисты опиатов. Считается, что при ПБЦ и других хронических заболеваниях, сопровождающихся холестазом, в печени может повышаться продукция эндогенных опиоидов. Несмотря на их эффективность, эти препараты необходимо использовать с осторожностью, т.к. возможно возникновение синдрома отмены. Налтрексон используется в дозировке 50 мг ежедневно. Также были сообщения о снижении симптомов усталости при применении антагонистов опиатов. При лечении ПБЦ-опосредованного зуда неэффективно применение антигистаминных препаратов, которые могут увеличить симптомы усталости. Полезно небольшое облучение ультрафиолетом без использования крема для загара. Если применение препаратов оказывается неэффективным, необходимо рассмотреть вопрос о трансплантации печени. Примечательно, что зуд часто улучшает течение болезни.

Синдром Сьегрена. Симптом, часто недооцениваемый врачами, сиаладенит, или синдром

Сьегрена. Он возникает у 93% случаев ПБЦ и может оказать весьма неприятное влияние на развитие заболевания. Пациенты при опросе могут не сказать врачу о симптомах сухого глаза или ксеростомии при отсутствии непосредственного внимания к этим проблемам. Терапия синдрома сухого глаза может включать применение идентичных слезе капель. Необходимо отметить, что пациенты с жалобами на ксеростомию регулярно посещают пародонтолога для контроля болезни десен. При отсутствии эффекта от повышения количества питьевой воды в рационе и использования жевательной резинки без сахара, возможно применение пилокарпина и других стандартных методов лечения синдрома Сьегрена. Таким пациентам следует рекомендовать принимать капсулы с большим содержанием воды, особенно утром. У женщин необходимо выяснить, не испытывают ли они чувство сухости во влагалище и при необходимости назначить смазку.

В дополнение к определенным симптомам ПБЦ также необходимо рассмотреть сопутствующие заболевания, например ревматоидный артрит, синдром Рейно со склеродермией или без, кальциноз, феномен Рейно, желудочную дисфункцию, склеродактилию и телеангиэктазии (CREST синдром), тиреоидит, глютеиновую болезнь.

■ ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Поскольку ПБЦ — прогрессирующая болезнь, в большинстве случаев требующая трансплантации печени, особенно важно уделять внимание профилактике развития осложнений. Главными осложнениями ПБЦ, поддающимися профилактическому лечению, являются остеопороз и кровотечение из варикозно-расширенных вен. Необходимо рекомендовать пациентам вести здоровый образ жизни. Особое внимание следует уделять профилактике ожирения и борьбе с курением, т.к. это влияет на результат трансплантации.

Остеопороз. До настоящего времени вопрос: является ли остеопороз осложнением ПБЦ — остается спорным. Несмотря на то что остеопороз достаточно часто обнаруживается у пациентов с ПБЦ, он также характерен и для женщин средних лет, у которые он развивается по другим причинам. В любом случае, всем пациентам необходимо провести скрининговое исследование для выявления нарушений остеогенеза или остеопороза, с использованием денситометрического исследования костей. Все пациенты с ПБЦ должны принимать витаминно-минеральный комплекс с кальцием и витамином

Хорошо,
когда
животик
НЕ БОЛИТ!



ПАНЦИТРАТ®

Показан к применению:

- Хронический панкреатит
- Диспепсия
- Нарушение усвоения пищи
- Для улучшения переваривания пищи у лиц с нормальной функцией желудочно-кишечного тракта в случае погрешностей в питании



Перед применением, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по препарату

IPSEN
Innovation for patient care

Бюфур Ипсен Фарма – Россия – 109147 Москва – ул. Таганская, 19
Тел.: +7 495 258 54 00 – Факс: +7 495 258 54 01

Таблица 2. Препараты патогенетической терапии при первичном билиарном циррозе

Препарат	Исследования	Плюсы	Побочные эффекты	Комментарии
Имуран	1 неконтролируемое, 1 КРИ	Рассматривать только после оценки начальных признаков	–	Низкая эффективность, большое количество отсеянных, выводы о положительном влиянии на продолжительность жизни и адаптации после отмены спорны
Циклоспорин	2 пилотных, 1 КРИ	Рассматривать только после оценки начальных признаков	Почки 9%, АГ 11%	Неравные группы в начальных исследованиях, значительное отрицательное влияние на продолжительность жизни после оценки первых показателей
Метотрексат	1 пилотное, 1 КРИ	Снижение ЩФ, не влияет на продолжительность жизни	–	Более высокий риск по Мейо и уровень билирубина у пролеченных пациентов; данные по продолжительности жизни свидетельствуют о токсичности при ПБЦ
Преднизолон	2 КРИ	Снижение билирубина	Выраженный остеопороз	Сниженный на 3 ед билирубин, сочетание с бисульфидом стабилизирует потерю костной массы
Хлорамбуцил	1 пилотное	Снижение ЩФ	30% отсеянных, супрессия КМ	Высокая токсичность и очень маленькое исследование (13 пациентов)
Талидомид	1 КРИ	Нет	–	При 6-ти исследование только для 18 пациентов; нет положительных эффектов
Будесонид	2 КРИ	Улучшение по данным гистологического исследования на раннем этапе заболевания	Остеопороз	При первом исследовании значительное улучшение по гистологии; второе исследование дало худшие результаты по критериям Мейо, остеопорозу и при проведении шунтирования печени
Д-пеницилламин	8 КРИ	Нет	–	Большое количество отмен; нет ожидаемого эффекта
Колхицин	3 КРИ	У 2/3 улучшение показателя альбумина/билирубина	Отсеяно 32 % из 1 исследования	Недостаточная эффективность, большое количество исключенных; возможно многообещающий препарат; необходимо проведение дальнейших исследований
УДХК	16 КРИ	Улучшение 4-летней, а может быть и 2-летней выживаемости	Минимальны	Данные промежуточного анализа последних исследований менее обнадеживающие, но необходимо дождаться их окончания

Примечание. ЩФ — щелочная фосфатаза, УДХК — урсодезоксихолиевая кислота, КМ — костный мозг, АГ — артериальная гипертензия, ПБЦ — первичный билиарный цирроз, КРИ — контролируемое рандомизированное исследование

Д или включать в диету продукты с их содержанием. Свою эффективность доказал бифосфонат этидронат, который стабилизирует потерю костной массы у пациентов, получающих кортикостероиды. Но при наличии варикозного расширения вен желудочно-кишечного тракта эти препараты должны применяться с большой осторожностью, т.к. они увеличивают вероятность развития язвы. Применение препаратов нового поколения бифосфонатов — риседроната (актонеля) более безопасно, хотя не все данные по этому вопросу в настоящее время недоступны.

Также возможно использование кальцитонина и проведение гормональной заместительной терапии, которая не ухудшает холестаза при ПБЦ, но, по данным недавнего исследования Women's Health Initiative, должна применяться с осторожностью. Применение УДХК не влияет на течение остеопороза при ПБЦ.

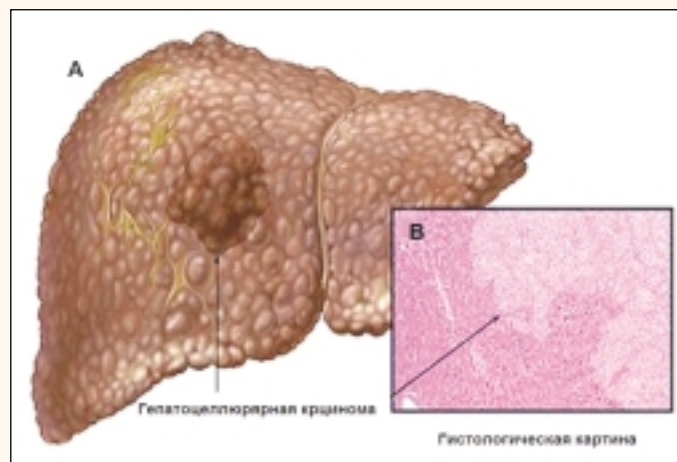
Варикозное расширение вен пищевода.

В отличие от большинства форм хронических заболеваний печени, наличие варикозного расширения вен при ПБЦ не обязательно указывает на наличие цирроза. Гранулематозная деструкция желчных протоков может также вовлечь маленькие ветви портальной вены, приводя к пресинусоидальной нецирротической портальной артериальной гипертензии, аналогичной саркоидозу печени.

Как следствие, у пациентов с ПБЦ портальная гипертензия может возникать на ранней стадии ПБЦ без цирроза, поэтому при установлении диагноза ПБЦ необходимо выполнение эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта для скрининга варикозного расширения вен.

При выявлении варикоза должна быть назначена терапия β -блокаторами или проведение эндоскопической перевязки варикозных вен. До настоящего времени не определена частота проведения эндоскопических исследований. По данным некоторых исследований доказано, что маловероятно развитие варикозного расширения вен при тромбоцитах $\geq 200,000/\mu\text{л}$, т.к. они являются маркерами гиперспленизма вследствие портальной гипертензии. Следовательно, у пациентов с тромбоцитами $<200,000/\mu\text{л}$ эндоскопическое исследование должно проводиться каждые 1–2 года. Кровотечение из варикозно-расширенных вен при ПБЦ не является свидетельством терминальной стадии болезни, оно

Рисунок 3. Макро- (А) и гистологическая (В) картины карциномы печени



не считается показанием для трансплантации печени.

Гепатоцеллюлярная карцинома. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) — одно из важных необратимых осложнений ПБЦ. Несмотря на противоречащие данные исследований по частоте возникновения ГЦК у больных с ПБЦ, они указали, что механизм возникновения ГЦК при циррозе аналогичен таковому при гепатите С. Следовательно, у пациентов с ПБЦ, как и у больных гепатитом С, необходимо регулярное проведение ультразвукового исследования после выявления гистологических и рентгенографических признаков цирроза.

На рисунке 3 представлены макроскопическая и гистологическая картины гепатоцеллюлярной карциномы. На гистологической картине просматривается разнородная структура печени. Карциному характеризует более светлая окраска препарата.

Гиперхолестеринемия. В заключение необходимо осветить еще один вопрос профилактической терапии — гиперхолестеринемии. Увеличение общего холестерина — это общее проявление ПБЦ, которое, как полагают, возникает из-за хронического холестаза и приводит к сердечно-сосудистым осложнениям. Ранние данные недавнего исследования демонстрируют отсутствие случаев смерти от кардиальных осложнений среди пациентов с ПБЦ. Таким образом, уровни холестерина снижаются при приеме холеестирамина в качестве терапии зуда и будут снижаться при прогрессировании болезни. Наличие других факторов риска сердечной патологии не является противопоказанием для использования ингибитора редуктазы (статинов), 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермента (ГМГ СоА).

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

До настоящего времени проводится множество контролируемых рандомизированных исследований (КРИ) по поводу методов терапии ПБЦ. Поскольку ПБЦ является медленно прогрессирующим заболеванием, они длятся много лет и требуют участия большого количества пациентов для получения ответа адекватности терапии. К сожалению, большинство исследований ПБЦ имеют недостаточную продолжительность, и следовательно, их конечные результаты очень трудно интерпретировать. В качестве компромисса публикуются преждевременные данные многочисленных исследований. Также при проведении подобных исследований необходимо наличие обоснованной стратегии, что не всегда имеет место.

Для лечения ПБЦ используются различные типы лекарственных препаратов. Учитывая общее мнение о том, что ПБЦ является аутоиммунным заболеванием, возможно применение большого количества иммуносупрессивных препаратов. Кроме того, проводились исследования препаратов, снижающих фиброз, и антихолестатических препаратов. Из-за вероятной потребности в длительной терапии необходимо учитывать ее отдаленные осложнения и проводить ее так, чтобы осложнения наносили меньше вреда здоровью, чем непосредственно болезнь.

Иммуносупрессивные препараты, предназначенные для лечения ПБЦ, включают имуран, циклоспорин, МТХ, преднизолон, хлорамбуцил, талидомид и будесонид (табл. 2). Ни один из этих препаратов не доказал свою эффективность при проведении КРИ. Из-за многообещающих ранних результатов исследования получил большее распространение МТХ. Но после проведения единственного КРИ не было замечено значительных положительных исследований, и фактически пациенты, принимающие МТХ, имели более высокие уровни билирубина и показатели риска по Мейо с тенденцией к снижению 5-летней выживаемости, что свидетельствует о токсичности препарата. Проводились исследования препаратов для снижения фиброза при ПБЦ: Д-пенициллина и колхицина. Было проведено 8 исследований по использованию Д-пенициллина, но их результаты продемонстрировали значительное количество неблагоприятных эффектов и отсутствие положительного влияния на продолжительность жизни. Два из трех проведенных исследований по применению колхицина показали улучшение синтетиче-

ской функции печени (т.е. белок и билирубин), но положительная динамика при гистологическом исследовании и положительное влияние на продолжительность жизни сомнительны.

Урсодезоксихолиевая кислота. УДХК — гидрофильная желчная кислота, которая, с большой вероятностью, имеет высокую эффективность, т.к. она снижает чувствительность мембран гепатоцита к токсичным воздействиям эндогенных гидрофильных желчных кислот. Она также уменьшает реабсорбцию желчных кислот в дистальном

отделе подвздошной кишки и регулирует канальцевый транспорт, что может объяснить ее влияние на билирубин. УДХК была изучена в начале 1980-х гг., до настоящего времени было проведено не менее 16 КРИ, а также опубликовано множество промежуточных результатов исследований. Новый промежуточный анализ исследования, проведенного Cochrane Library, в котором Gluud и Christensen объединили данные всех исследований; периоды лечения составляли от 6 мес. до 4 лет, с суточной дозой УДХК от 7,7 до 15 мг/кг и различный диапазон степени тяжести заболевания. Кроме того, большинство исследований (11 из 16) имело слабую методологию. При объединении и обработке данных анализов авторы сделали вывод, что УДХК не оказывает положительного эффекта на 2-летнюю продолжительность жизни, но у пациентов, принимающих УДХК в течение 4 лет или дольше, увеличивался срок до трансплантации печени. При рассмотрении данных гистологии не было выявлено уменьшения сформировавшегося фиброза при применении УДХК, но было отмечено, что она замедляет его прогрессирование.

Основываясь на данных полученных исследований можно сделать вывод, что на сегодняшний день применение УДХК является единственным методом лечения, имеющим отдаленный эффект при ПБЦ. В настоящее время проходит исследование комбинации УДХК с МТХ, а ранее были проведены небольшие исследования других комбинаций. Пока данные этого исследования недоступны, поэтому УДХК остается основным методом терапии данного заболевания. Главное преимущество УДХК состоит в том, что в дополнение к умеренной эффективности этот препарат является безопасным. Редко пациенты сообщают о толерантности ЖКТ с поносом или запором, и что любопытно, УДХК иногда ухудшает течение зуда. Некоторые особенности терапии УДХК заключаются в том, что при определенной дозировке (15 мг/кг, которые могут приниматься 1 раз в день каждый

■ Применение УДХК в течение 4 лет и более замедляет прогрессирование фиброза печеночной ткани.

день) АМА исчезают, а у 50% пациентов уровни ферментов могут остаться повышенными (хотя ниже исходных). Несмотря на то что при приеме УДХК возможно дальнейшее прогрессирование заболевания (даже если показатели функции печени возвращаются к норме и остаются нормальными), что заставляет искать другие дополнительные методы терапии, важно отметить, что ни один из них не оказался более эффективен, но они имели большее количество осложнений. Поэтому до тех пор, пока не получены данные других исследований, лучше использовать УДХК.

Очень часто ПБЦ сочетается с язвенными поражениями желудка, 12-перстной кишки, острым и хроническом гастритом, грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, болевым синдромом после погрешностей в питании, приеме лекарств и при злоупотреблении алкоголем, кофе, никотином. В этом случае рекомендуется применять антациды (гастрарид, алмагель). Так, гастрарид таблетки для рассасывания применяют по 1–2 таблетки 4 раза в сутки через час после еды или вечером перед сном, или при возникновении дискомфорта и болей в эпигастрии, изжоге.

В комплексной терапии первичного билиарного цирроза применяется также и препарат растительного происхождения сибектан, который обладает гепатопротекторным и желчегонным действи-

ем, а также уменьшает процессы липопероксидации в печени, стимулирует регенерацию поврежденной слизистой желудка. Поэтому его отличием от других гепатопротекторов является возможность применения на фоне воспалительных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Сибектан применяют внутрь по 2 таблетки 4 раза в день, за 20–40 мин. до еды в течение 20–25 дней. Препарат используется не только в комплексной терапии цирроза печени и жировой дистрофии печени, но и при хроническом персистирующем гепатите, хроническом холецистите и гипомоторной дискинезии желчного пузыря.

Если, несмотря на проводимую терапию, заболевание прогрессирует, то единственной альтернативой остается трансплантация печени. К счастью, пациенты с ПБЦ имеют хорошие показатели продолжительности жизни: у 70% 5-летняя выживаемость, у 60% — 10-летняя выживаемость. Несмотря на возможность возникновения ПБЦ в пересаженном органе, подобное осложнение возникает редко. До настоящего времени не было проведено трансплантации печени пациентам с текущим ПБЦ. Это может ввести в заблуждение из-за трудности проведения дифференциального диагноза между хроническим дуктулярным отторжением и текущим ПБЦ.



Рекомендуется принимать при:

- Дискомфорта и боли в области желудка при погрешности в диете, после приема лекарств, употребления кофе, никотина, алкоголя.
- Остром гастрите, хроническом гастрите с повышенной и нормальной секреторной функцией в фазе обострения, дуодените, энтерите.
- Язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения.
- Профилактически - при лечении глюкокортикостероидами и нестероидными противовоспалительными препаратами.

НОВАЯ упаковка




ГаСТРАЦИЯ

12 ТАБЛЕТОК
ДЛЯ РАССАСЫВАНИЯ

20 ТАБЛЕТОК
ДЛЯ РАССАСЫВАНИЯ

Natur Produkt
НАШЕ ЗДОРОВЬЕ И ДОЛГОЛЕТИЕ!

Быстро устраняет изжогу и боль в желудке

Обладает приятным мятным вкусом

Обращаем ваше внимание, что качество препарата не изменилось и осталось на высоком европейском уровне!

Компания Натур Продукт награждена дипломом и медалью им. П. Эрлиха «За особые достижения в профилактической и социальной медицине» ЕАЕН

GMP
Good Manufacturing Practice
ЕВРОПЕЙСКОЕ КАЧЕСТВО

Реклама