

Первинний біліарний холангіт: короткий довідник лікаря

За матеріалами керівництва Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL) 2017 р.

Визначення та епідеміологія

Первинний біліарний холангіт (ПБХ; МКХ-10 – К.74.3; МКХ-11 (бета-версія) – DV37.2) – хронічна запальна аутоімунна холестатична хвороба печінки, яка за відсутності лікування призводить до розвитку біліарного цирозу. Характерними ознаками ПБХ є: холестаз, наявність антимітохондріальних (АМА) і специфічних антинуклеарних (АНА) антитіл та гістологічних ознак хронічного негнійного грануломатозного лімфоцитарного запалення малих жовчних протоків. Наймолодший вік підтверженого діагнозу – 15 років у дівчини після менархе. Фактори, які ініціюють захворювання, невідомі. Вважається, що фактори зовнішнього середовища взаємодіють з імуногенетичним і епігенетичним ризиком, створюючи умови для хронічного імунного ураження біліарного епітелію з подальшим розвитком холестази, дуктопенії та біліарного фіброзу. **До 2014 р. захворювання мало назву «первинний біліарний цироз». Проте, оскільки цироз є кінцевою стадією процесу, термін «первинний біліарний холангіт» є більш коректним.** Серед жінок поширеність ПБХ становить приблизно 0,4 на 1000; чоловіки хворіють набагато рідше. В Європі частота ПБХ – в середньому 1-2 (від 0,3 до 40,2 у різних популяціях) на 100 тис. населення на рік. Причину переважного ураження жінок дотепер не встановлено.

Клінічна картина

ПБХ слід запідозрити у пацієнтів із персистуючими холестатичними відхиленнями сироваткових печінкових тестів або наявністю відповідних симптомів, зокрема свербіж та патологічної втомлюваності. ПБХ часто поєднується з позапечінковими аутоімунними захворюваннями, зокрема ревматоїдним артритом і синдромом Шегрена (до 80% випадків).

Симптоми ПБХ

- Загальна слабкість і патологічна втомлюваність із сонливістю у денну пору (80% пацієнтів)
- Свербіж (20-70% пацієнтів)
- Жовтяниця (у пацієнтів із більш тяжким захворюванням)
- Остеопороз із підвищеним ризиком переломів
- Ксантелазми та інші ксантоми внаслідок підвищення рівня холестерину

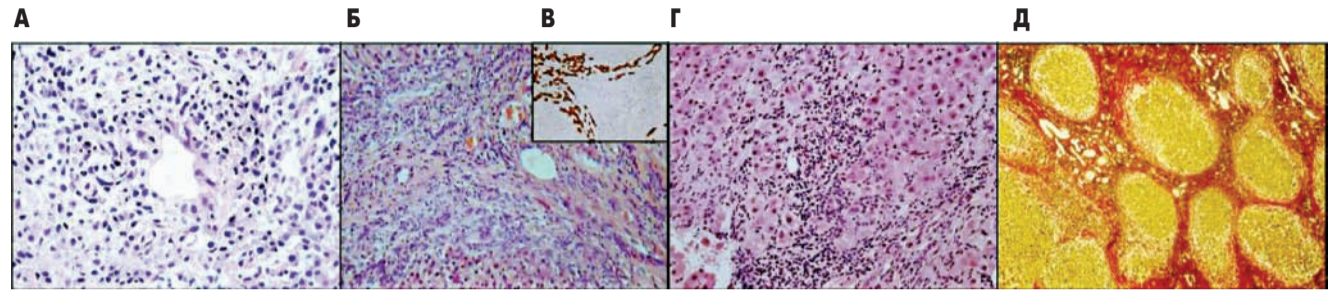
У разі прогресування ПБХ до цирозу розвиваються:

- асцит
- спленомегалія
- варикозні вузли вен стравоходу з ризиком кровотечі
- печінкова енцефалопатія з можливою комою

Встановлення діагнозу

ПБХ необхідно диференціювати від інших хвороб із подібними симптомами, зокрема аутоімунного гепатиту (АІГ) і первинного склерозуючого холангіту (ПСХ).

- Підвищення сироваткових рівнів печінкових ферментів спостерігається у більшості пацієнтів. На ранніх стадіях зазвичай підвищуються рівні ЛФ і АЛТ; підвищення рівня білірубину визначають на більш пізніх стадіях.
- Антимітохондріальні антитіла (АМА) проти пірват-дегідрогеназного комплексу (PDC-E2; комплекс ферментів у мітохондріях) – патогномонічний серологічний маркер ПБХ, визначається у 90-95% пацієнтів і лише у 1% здорових людей. У АМА-негативних пацієнтів із ПБХ ці антитіла можна визначити за допомогою більш чутливих методів дослідження.
- Можлива наявність інших аутоантитіл:
 - антинуклеарні антитіла (АНА) не є діагностичними щодо ПБХ через свою неспецифічність, проте допомагають визначити прогноз;
 - антитіла проти глікопротеїну-210 (анти-gp210; наявні у 47% пацієнтів) і меншою мірою анти-rp2-антитіла корелюють із прогресуванням хвороби до кінцевої стадії печінкової недостатності;
 - антицентромерні антитіла (АСА) часто корелюють із розвитком портальної гіпертензії.
- Ультразвукове дослідження (УЗД), магнітно-резонансна холангіопанкреатографія і КТ-сканування використовуються лише для виключення позапечінкових причин холестази і злякисних новоутворень печінки, оскільки ПБХ не викликає змін морфології печінки, які можна було б виявити за допомогою візуалізації.
- У більшості пацієнтів діагноз встановлюється без інвазивних досліджень на підставі наявності АМА і типових (холестатичних) печінкових тестів.



Гістологічні ознаки ПБХ

А – лімфоцитарний холангіт: ураження протоки зі щільним навколупротоковим запальним інфільтратом і порушенням біліарного епітелію (гематоксилін і еозин)
 Б, В – втрата жовчної протоки: розширений порталний тракт, який містить гілки артерій без супроводжуючих жовчних протоків, дифузний фіброз (гематоксилін і еозин)
 Г – інтерфейсний гепатит із балонуванням, розеткоутворенням і «пастками» перипортальних гепатоцитів
 Д – цироз із широкими фіброзними перетинками, що оточують невеликі гепатоцитарні вузлики

Лабораторні маркери при ПБХ

Маркер	Значення	Підозра	Діагноз	Прогноз	Примітка
ЛФ	↑	✓	✓	✓	Рівень асоціюється з прогресуванням захворювання
АСТ/АЛТ	↑	✓		✓	Значне підвищення рівнів може свідчити про ПБХ з ознаками АІГ
ГГТ	↑	✓			Відображає холестатичне ураження печінки
IgM	↑	✓			Підвищені рівні асоціюються з ПБХ
АМА (>1/40)	+		✓		Діагностична ознака у ≥90% пацієнтів із відповідними клінічними симптомами
Специфічні АНА	+		✓		Специфічні імунофлуоресцентні патерни: перинуклеарні обідки, ядерні точки, центромера; наявні у 30% пацієнтів
Анти-gp210	+		✓		Наявні специфічні імунологічні тести
Анти-gp100	+		✓	✓	Наявні специфічні імунологічні тести
АСА	+			✓	Асоціюються з фенотипом портальної гіпертензії
Білірубін	↑			✓	Підвищений рівень на пізніх стадіях; часто вказує на цироз, крім пацієнтів із дуктопенічним нециротичним варіантом
Тромбоцити	↓			✓	Вказує на цироз
МНВ	↑			✓	Вказує на цироз
Альбумін	↓			✓	Вказує на цироз

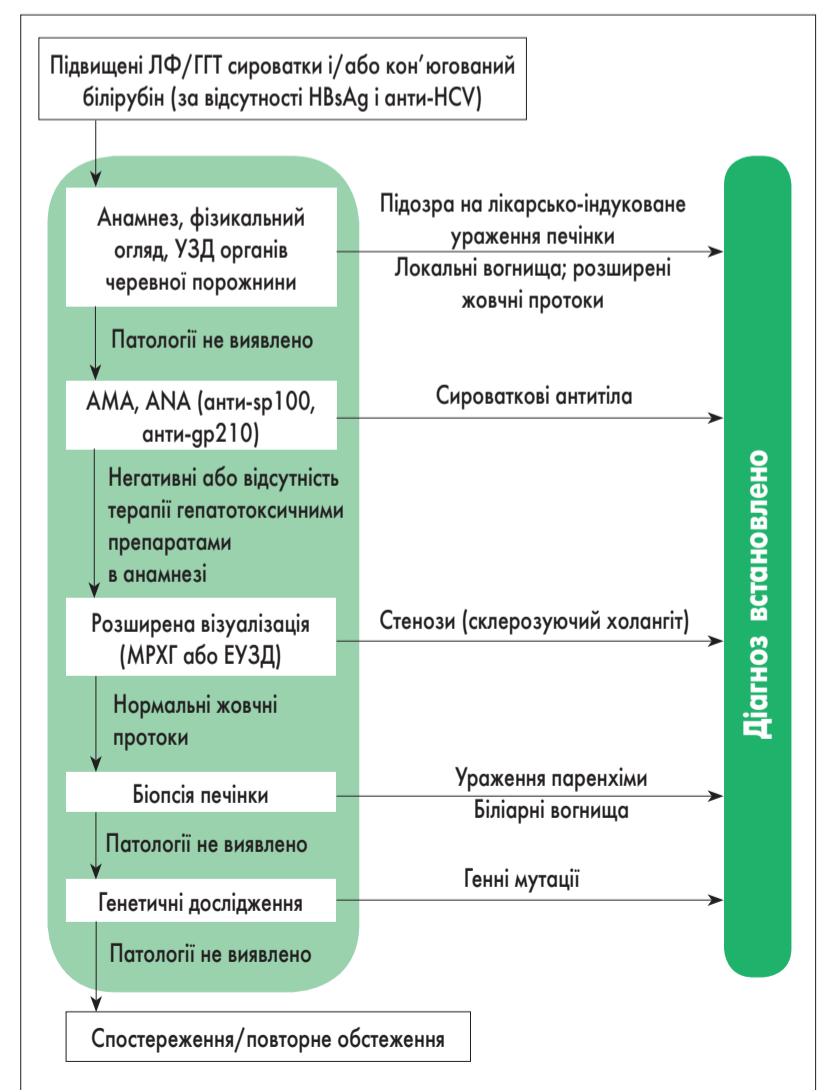
Примітка: ЛФ – лужна фосфатаза, АСТ – аспаратамінотрансфераза, АЛТ – аланінамінотрансфераза, ГГТ – гамма-глутамілтранспептидаза, IgM – імуноглобулін М, АМА – антимітохондріальні антитіла, АНА – антинуклеарні антитіла, АСА – антицентромерні антитіла, МНВ – міжнародне нормалізоване відношення

Оцінка відповіді на лікування УДХК

Якісні критерії	Тривалість, місяці	Неадекватна відповідь
Рочестер	6	ЛФ $\geq 2 \times$ ВМН або оцінка Мейо $\geq 4,5$
Барселона	12	Зниження ЛФ $\leq 40\%$ і ЛФ $\geq 1 \times$ ВМН
Париж-I	12	ЛФ $\geq 3 \times$ ВМН або АСТ $\geq 2 \times$ ВМН, або білірубін > 1 мг/дл
Роттердам	12	Білірубін > 1 мг/дл і/або альбумін $< 1 \times$ НМН
Торонто	24	ЛФ $> 1,67 \times$ ВМН
Париж-II	12	ЛФ $> 1,5 \times$ ВМН або АСТ $\geq 1,5 \times$ ВМН, або білірубін > 1 мг/дл
Ехіме	6	Зниження ГГТ $\leq 70\%$ і ГГТ $\geq 1 \times$ ВМН
Системи безперервної оцінки	Тривалість, місяці	Параметри, які оцінюються
UK-PBC	12	Білірубін, ЛФ і АЛТ через 12 міс Альбумін і тромбоцити на початку
GLOBE	12	Білірубін, ЛФ, альбумін і тромбоцити через 12 міс Вік на початку

ВМН – верхня межа норми, НМН – нижня межа норми

Алгоритм клінічної, біохімічної та інструментальної діагностики хронічного холестази



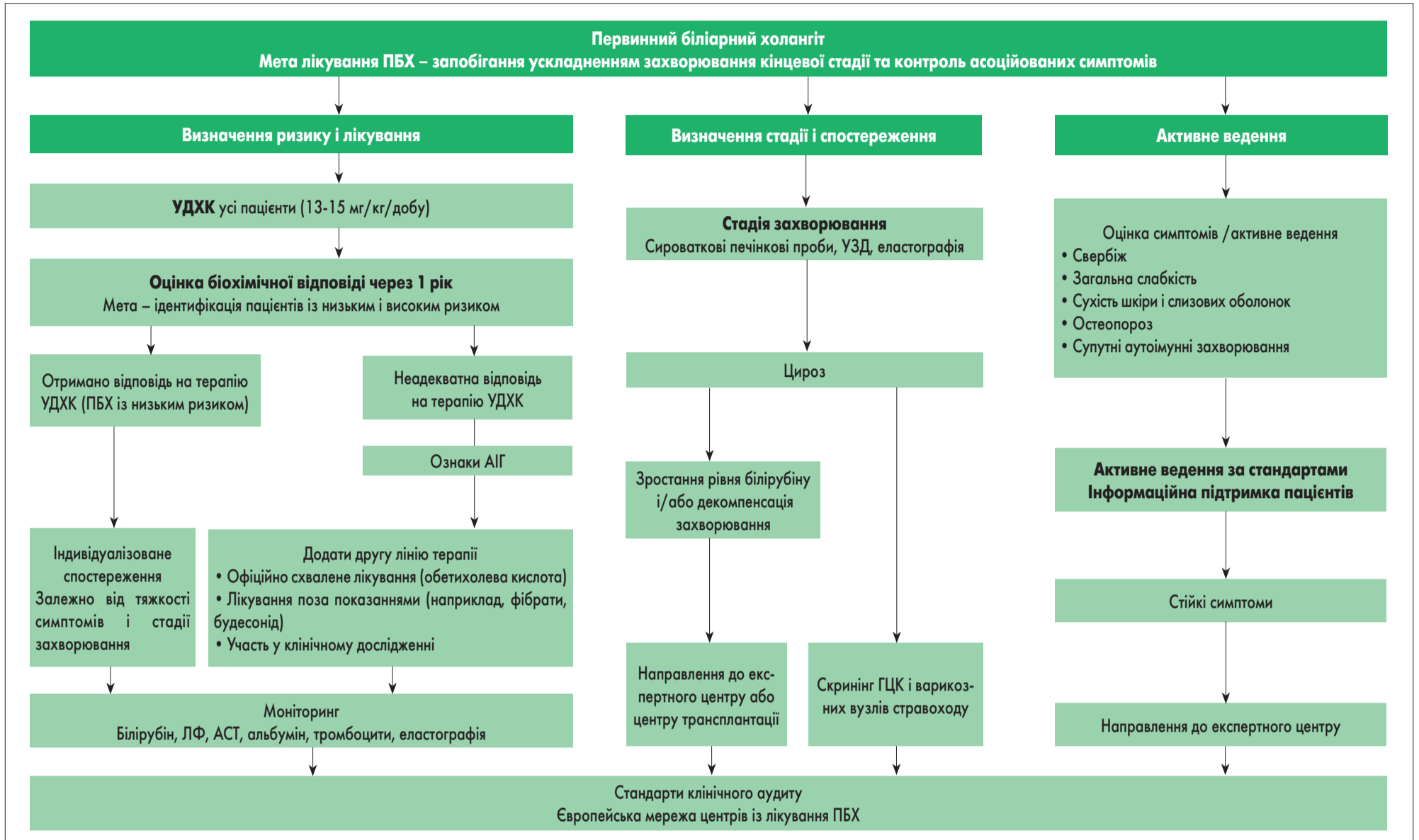
Продовження на стор. 6.

Первинний біліарний холангіт: короткий довідник лікаря

За матеріалами керівництва Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL) 2017 р.

Продовження. Початок на стор. 5.

Алгоритм ведення пацієнтів із ПБХ (клінічні рекомендації EASL)



Рекомендації EASL з лікування ПБХ

Єдиними препаратами, офіційно схваленими для лікування ПБХ, є жовчні кислоти. Як і при будь-яких захворюваннях печінки, рекомендується цілковита відмова від вживання алкоголю.

• **Урсодезоксихолева кислота (УДХК) – перша лінія терапії, рекомендована всім пацієнтам для пожиттєвого прийому.**

УДХК складає 1-3% пулу жовчних кислот і у разі фармакотерапії стає домінуючою жовчною кислотою; ступінь насичення жовчі УДХК корелює з покращенням сироваткових печінкових тестів. УДХК – післятранскрипційний секретарог у гепатоцитах і холангіоцитах, стимулює перенос транспортних білків і каналів у їх цільові мембрани шляхом потужних післятранскрипційних сигналів. Цей механізм і залежна від нього секреція НСО₃⁻, жовчних кислот, білірубину й інших холефілів порушується при холестатичних станах. УДХК також чинить цитопротекторну та антиапоптотичну дію на гепато- і холангіоцити.

Наявні дані свідчать, що оптимальною є доза 13-15 мг/кг/добу, яка може призначатися за один прийом або у розділених дозах для покращення переносимості. При ПБХ доза 13-15 мг/кг/добу є більш ефективною, ніж дози 5-7 мг/кг/добу і 23-25 мг/кг/добу.

УДХК має дуже високий профіль безпеки, при застосуванні в рекомендованих дозах побічні ефекти мінімальні (підвищення маси тіла приблизно на 3 кг упродовж перших 12 міс, стоншення волосся; дуже рідко – діарея і здуття). УДХК не має тератогенного ефекту і може безпечно застосовуватися під час вагітності та грудного вигодовування.

• Обетихолева кислота (не зареєстрована в Україні) може призначатися додатково до УДХК (у пацієнтів з неадекватною відповіддю) або в монотерапії (у пацієнтів з непереносимістю УДХК). Початкова доза становить 5 мг із подальшою титрацією до 10 мг упродовж 6 міс.

Неліцензовані препарати – сьогодні не можуть бути рекомендовані

• Будесонід – синтетичний кортикостероїд із високим метаболізмом під час першого проходження через печінку. Вивчали в дозі 6-9 мг/добу в комбінації з УДХК.

• Похідні фіброевої кислоти (безафібрат, фенобіфрат) – вивчали в комбінації з УДХК.

Ведення окремих категорій пацієнтів

• Вагітні з ПБХ: EASL рекомендує продовжувати лікування УДХК упродовж усієї вагітності.

• ПБХ з ознаками аутоімунного гепатиту (АІГ; спостерігається в 10% випадків): обов'язкова біопсія печінки для підтвердження АІГ. У пацієнтів із тяжким інтерфейсним гепатитом до УДХК рекомендується додавати імуносупресивні препарати.

Прогноз

• Індикатором прогнозу є білірубін сироватки. За його рівня 2-6 мг/дл середня тривалість життя становить 4,1 року, 6-10 мг/дл – 2,1 року, >10 мг/дл – 1,4 року.

• За умови трансплантації печінки прогноз сприятливий навіть на пізніх стадіях захворювання. Частота рецидивів після пересадки печінки становить 18% упродовж 5 років і до 30% – протягом 10 років. Фактори ризику рецидиву не встановлені.

Урсохол® – ефективний та доступний препарат для лікування ПБХ

Лікування УДХК є одним із найбільш істотних досягнень сучасної гепатології. Понад 2000 років тому в Китаї для лікування різних захворювань шлунка, печінки й кишечника використовували суху ведмежу жовч. У сучасній медицині застосовують виділену з ведмежої жовчі та потім штучно синтезовану основну активну речовину – УДХК, яка є природною і в нормі наявна в жовчі людини в невеликій кількості. В гепатології УДХК застосовується для розчинення рентгеннегативних холестеринових жовчних каменів, запобігання холелітазу внаслідок швидкої втрати ваги у пацієнтів з ожирінням, покращення току жовчі у пацієнтів із муковісцидозом, а також для лікування первинного біліарного холангіту (первинного біліарного цирозу). УДХК – єдиний офіційно схвалений препарат для лікування ПБХ (крім обетихолевої кислоти, не зареєстрованої в Україні).

Для пацієнтів із первинним біліарним холангітом лікування УДХК є життєво необхідним і має тривати якомога довше, зазвичай протягом багатьох років. Враховуючи дуже хорошу переносимість УДХК, головного значення для комплаєнсу набуває вартість терапії. В Україні наявні імпортовані й вітчизняні препарати УДХК у капсулах і таблетках по 250 мг. Оскільки УДХК є природною сполукою, до цієї молекули неправомерно застосовувати поняття «оригінальний» або «генеричний препарат». Зважаючи на необхідність пожиттєвого прийому УДХК для сповільнення прогресування ПБХ, значна різниця у вартості обох упаковок (№ 50 і № 100), безумовно, істотно вплине на прихильність пацієнтів до лікування і, відповідно, його результати.

Таблиця. Середньозважені ціни на імпортовані й вітчизняні препарати УДХК станом на березень 2017 р.

Препарат, виробник, упаковка	Середньозважена ціна упаковки, грн
Урсофальк®, Alpen Pharma AG (Швейцарія), капсули 250 мг № 100	1 261,08
Укрлів®, «Кусум Фарм» (Україна), таблетки 250 мг № 100	766,76
Урсохол®, «Дарниця» (Україна), капсули 250 мг № 100	679,51
Урсофальк®, Alpen Pharma AG (Швейцарія), капсули 250 мг № 50	673,46
Урсосан®, PRO.MED.CS Praha (Чехія), капсули 250 мг № 50	656,21
Урсохол®, «Дарниця» (Україна), капсули 250 мг № 50	356,70

* Дані системи дослідження ринку «Фармстандарт» (ТОВ «Маріон»).