

**А.Е. Гайнутдин, А.В. Нересов**  
*Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова*  
*Кафедра гастроэнтерологии*

## **ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТКИ С ПЕРВИЧНЫМ БИЛИАРНЫМ ХОЛАНГИТОМ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)**

Целью данного клинического наблюдения является оценка эффективности терапии у пациентки с ПБХ.

Материалы: В качестве материала послужил клинический случай пациентки, госпитализированной в 2017 году в стационар Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней.

Был произведен сбор анамнеза, физикальное обследование, оценка результатов лабораторных и инструментальных данных. Теоретической основой данной работы послужил анализ научных публикаций и статей отечественных и зарубежных ученых по данной тематике.

**Ключевые слова:** первичный билиарный холангит, холестаза, аутоиммунные заболевания печени

### **Введение**

Первичный билиарный холангит (ПБХ, ранее известный как первичный билиарный цирроз печени [1]) является одним из наиболее значимых заболеваний, которое преимущественно верифицируется у женщин. ПБХ входит в группу аутоиммунных холестатических заболеваний печени [2-5]. Распространенность ПБХ составляет 1,9-40,2 на 100 000 населения. Заболевание преобладает у женщин, в 95% - в возрасте от 30 до 65 лет, хотя имеются данные о тенденции к повышению распространенности среди мужчин [6,7]. Этиологические факторы ПБХ до сих пор не являются до конца изучены. Сочетание неблагоприятных факторов окружающей среды и иммуногенетического фона предположительно могут играть важную роль в данном заболевании [8,9].

Существуют основные критерии постановки первичного билиарного холангита: повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в сочетании с наличием антимитохондриальных антител- АМА (АМА М2) в титре > 1:80. При АМА негативном ПБХ: наличие холестаза (повышение активности ЩФ и/или гамма-глутамилтранспептидазы- ГГТП) в сочетании со специфической иммунофлуоресценцией ANA- антиядерные антитела (ядерные точки, перинуклеарные ободки) или наличием anti-sp100, anti-gp210. Дополнительные критерии включают: гистологические признаки хронического негнойного деструктивного холангита, повышение уровня IgM. Заболевание является хроническим и часто прогрессирующим, что приводит к терминальной стадии заболевания печени- циррозу и связанным с ним осложнениями [6,8,10].

Диагностически значимым показателем для постановки диагноза ПБХ является наличие антимитохондриальных антител (АМА), которые обнаруживаются в

Сыворотке у более 90% пациентов; специфичность АМА при ПБХ превышает 95% [11].

Для оценки тяжести заболевания печени используются непрямая эластография, а также индексы Aspartate-aminotransferase-to-Platelet Ratio Index (APRI), Fibrosis 4 (FIB4), Index Mayo.

С 2014-2019 гг. всего в Научно-исследовательском институте кардиологии и внутренних болезней было зафиксировано 174 случая пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени из них 120 были пациентки с первичным билиарным холангитом. Отмечается неуклонный рост данной патологии, который вероятно обусловлен улучшением диагностических возможностей.

### **Цель исследования**

Целью данного клинического наблюдения является оценка эффективности терапии у пациентки с ПБХ.

### **Материалы исследования**

В качестве материала послужил клинический случай пациентки, госпитализированной в 2017 году в стационар Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней.

Был произведен сбор анамнеза, физикальное обследование, оценка результатов лабораторных и инструментальных данных. Теоретической основой данной работы послужил анализ научных публикаций и статей отечественных и зарубежных ученых по данной тематике.

### **Результаты работы и их обсуждение**

Пациентка, К. 52 лет поступила в стационар с жалобами на выраженный кожный зуд по всему телу, общую слабость, раздражительность.

Из анамнеза заболевания: болеет с в течении двух лет, когда появился кожный зуд. Неоднократно лечилась у дерматолога, без эффекта. Госпитализирована для верификации диагноза.

Из анамнеза жизни: аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз с 25 лет, принимает 50-75 мкг левотироксин натрия под контролем уровня ТТГ и гормонов щитовидной железы. Артериальная гипертония с 30 лет, максимальное повышение артериального давления до 140/100 мм. рт. ст., на момент обращения на фоне приема бисопролола 2,5 мг - АД -120/80 мм. рт. ст.

Гинекологический анамнез: беременностей- 3, родов-2, м.а-1, 3-я беременность индуцирована по ЭКО, в течение последнего года менструальный цикл нерегулярный, 1 раз в 3 мес. Операции, гемотрансфузии отрицает.

Объективный статус при поступлении: Общее состояние средней степени тяжести, за счет холестатического, астенического синдромов. Больная нормостенического телосложения. Вес 72 кг, рост 166 см. ИМТ -26.1 кг/см<sup>2</sup>. Кожные покровы смуглые, на ощупь кожа выражено сухая, по всему телу мелкие папулезные высыпания, со следами расчесов, а также имеются очаги гиперпигментации на предплечьях, спине. Периферических отеков нет. Костно-суставная система: без видимой деформации, объем движений в суставах не ограничен. Периферические лимфоузлы не увеличены.

Пищеварительная система: Язык влажный, у корня обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см., размеры по Курлову 13-11-10 см., край ровный, безболезненный при пальпации. Селезенка не пальпируется, 120 x 60 см. Стул со слов пациентки регулярный, оформленный, 1 раз в сутки.

Лабораторные данные:

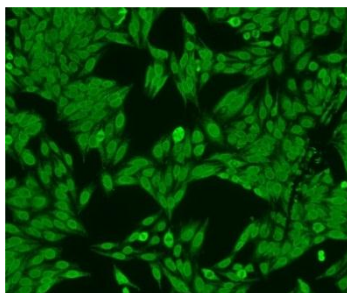
Общий анализ крови: эритроциты –  $3,95 \cdot 10^{12}/L$ , Тромбоциты -  $285 \cdot 10^9/l$ , Гемоглобин – 116 г/л, Лейкоциты –  $5 \cdot 10^9/l$ , цветной показатель 0,75, СОЭ-41 мм/час. (гипохромная анемия легкой степени тяжести, ускорение скорости оседания эритроцитов).

В биохимическом анализе крови: общий белок 70 г/л, альбумин 40 г/л; щелочная фосфатаза– 500 ед/л; аланинаминотрансфераза-25 ед/л; аспартатаминотрансфераза – 20 ед/л; Общий билирубин– 10 мкмоль/л; креатинин – 60 мкмоль/л; железо – 15 мкмоль/л; мочевины – 5 ммоль/л; гамма-глутамилтрансфераза – 560 ед/л; С-реактивный белок - 0.45 мг/л; калий- 5 ммоль/л; натрий- 140 ммоль/л; железо 7 ммоль/л, холестерин 8 ммоль/л, глюкоза 5 ммоль/л, ЛПВП 4,0 ммоль/л ; ЛПНП- 5,1 ммоль/л

Коагулограмма: без патологии

Маркеры вирусных гепатитов: HBsAg, анти-HCV, HBeAg, анти-HBcог IgM, IgG, анти- HAV IgM IgG отрицательны.

Аутоиммунные маркеры: AMA в титре 1:150 (норма <1:80), антитела к гладким мышцам (ASMA) <1:80, антиядерные антитела (ANA)<1:200 (норма <1:80), антитела к микросомам печени- почек (LKM-1) <1:80 (норма <1:80), anti-gp210- резко положительный, anti-sp100 положительно. У пациентки был выявлен цитоплазматический тип свечения, который специфичен для пациентов с ПБХ (Рисунок 1).



**Рисунок 1 - Цитоплазматический типа свечения**

Уровень церулоплазмина, альфа-фетопротеина, фолиевой кислоты, витамина B12 в крови были в пределах нормы.

Уровень витамина Д 20 нг/мл (норма 30-100 нг/мл)

Гормоны щитовидной железы: ТТГ 0,2 мМЕ/л (норма 0,4-4,0 мМЕ/л), свободный Т3- 7 пмоль/л ( 2,6-5,6 пмоль/л), свободный Т4- 25 пмоль/л (3,-19,0 пмоль/л), анти- ТПО- 40 МЕ/мл ( 0-35 МЕ/мл).

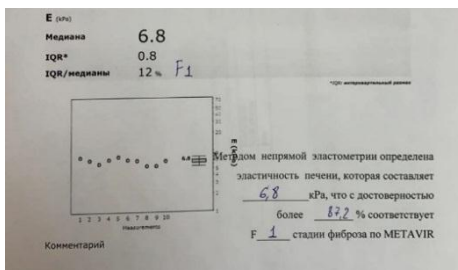
Инструментальные данные:

Эзофагогастродуоденоскопия: без патологии.

Ультразвуковая диагностика: Гепатомегалия, диффузные изменения в паренхиме печени. Площадь селезенки -35 см<sup>2</sup>.

Доплерография печени и селезенки: Данных за портальную гипертензию и тромбоз сосудов портальной системы выявлено не было. Показатели перфузии печени в пределах нормы.

Непрямая эластография печени: 6,8 кПа, что соответствуют стадии фиброза F1. (Рисунок 2.)



**Рисунок 2**

На основании вышеуказанных данных был выставлен основной диагноз: Первичный билиарный холангит, с минимальной биохимической активностью., со стадией заболевания F1 (6,8 кПа) эластометрически. APRI- 0,23, FIB4-0,75, индекс Меуо 0,09.

Сопутствующий: Железодефицитная анемия, легкой степени тяжести. Артериальная гипертония 1 степени, риск 2. Аутоиммунный тиреодит, гипотиреоз, медикаментозно компенсированный. Дефицит витамина Д.

Были даны следующие рекомендации: соблюдение принципов рационального питания, объем принимаемой жидкости должен быть не менее 2 литров в сутки. Теплые ванны перед сном. Избегать тепловых процедур, избыточной инсоляции. Соблюдение режима труда и отдыха.

В качестве базисной терапии назначена урсодезоксихолевая кислота (УДХК) из расчета 15 мг/кг веса (1000мг) в два приема. Следует отметить, что за последние два десятилетия накопилось большое количество плацебо-контролируемых, случай-контроль исследований, где терапия урсодезоксихолевой кислотой в дозировке 13–15 мг / кг в сутки продемонстрировала антихолестатические эффекты. А также были раскрыты потенциальные положительные механизмы действия УДХК, такие как стимуляция потокового щелочного холереза и ингибирование апоптоза гепатоцитов и холангиоцитов, индуцированного желчными кислотами [12].

В качестве патогенетической терапии сопутствующих заболеваний также были даны рекомендации: Железа (III) гидроксид полимальтозат- 100 мг 1 раз в сутки, гипотензивные средства- продолжить прием бисопролола 75 мкг, левотироксин натрия 100 мкг под контролем гормонов щитовидной железы, эргокальциферол (витамин D) 5000 МЕ ежедневно.

Пациентка была привержена к терапии, соблюдала все рекомендации и через год снова обратилась для динамического осмотра со следующими биохимическими показателями (Таблица 1):

**Таблица 1**

Биохимические показатели крови необходимые для оценки эффективности терапии для женского пола / год	Интерпретация данных до начала терапии УДХК, 2017 г.	Интерпретация данных через 1 год после начала терапии УДХК, 2018 г.
ЩФ (35 - 105 Ед/л)	500 ЕД/л (4,7 ВГН)	308 ЕД/л (2,9 ВГН)
ГГТП (6 - 42 Ед/л)	560 ЕД/л (13,3 ВГН)	238.51 ЕД/л (5,6 ВГН)
АСТ (до 31 ед/л)	25 ЕД/л (в пределах нормы)	22,8 ЕД/л (в пределах нормы)
АЛТ (до 31 ед/л)	25 ЕД/л (в пределах нормы)	22 ЕД/л (в пределах нормы)
Билирубин (5-20 мкмоль/л.)	15 мкмоль/л (в пределах нормы)	14,5 мкмоль/л (в пределах нормы)
Альбумин (34–38г/л)	37 г/л (в пределах нормы)	35 г/л (в пределах нормы)

Биохимический ответ является наиболее валидизированным инструментом оценки эффективности УДХК (чаще через 12 месяцев), легко применимым в клинической практике для решения вопроса о переходе на следующий этап терапии. Парижские критерии I/II признаны наиболее простыми, удобными и надежными. Таблица 2.

**Таблица 2 - Критерии оценки эффективности УДХК**

Название критериев	Период наблюдения	Показатели ответа на терапию
Rochester	6 месяцев	·ЩФ $\leq 2$ ВГН или индекс Мейо (Mayo score) $\leq 4,5$
Ehime	6 месяцев	· $\downarrow$ ГГТП $\geq 70\%$ и нормализация ГГТП
Paris I	1 год	·ЩФ $\leq 3$ ВГН или уровень АСТ $\leq 2$ ·Билирубин < ВГН или < 1 мг/дл (17,1 мкмоль/л)
Paris II	1 год	·ЩФ $\leq 1,5$ ВГН или АСТ $\leq 1,5$ ВГН или билирубин < 1 мг/дл (17,1 мкмоль/л)
Barcelona	1 год	· $\downarrow$ ЩФ > 40% или нормализация
Rotterdam	1 год	·Нормализация билирубина и/или нормализация альбумина
Toronto	2 года	·ЩФ < 1,67 ВГН
Japan	2 года	·ЩФ и АЛТ < 1 ВГН – ответ имеется ·1-1,5 ВГН – ответ незначительный ·> 1,5 ВГН – ответ отсутствует

У данной пациентки с первичным билиарным холангитом были получены следующие результаты (Таблица 3).

**Таблица 3**

Paris I	Не эффективно
Paris II	Не эффективно
Barcelona	Не эффективно
Toronto	Не эффективно
Japan	Не эффективно
Rochester	Через 6 месяцев от начала терапии биохимические данные не были сданы
Ehime	Через 6 месяцев от начала терапии биохимические данные не были сданы
Rotterdam	данные билирубина и альбумина были в пределах нормы

Использование фибратов в сочетании с УДХК при ПБХ улучшает не только клинические и лабораторные данные, но и позволяет предположить благоприятный прогноз [13,14].

Учитывая отсутствие эффективности первой линии бисисой терапии урсодезоксихолевой кислотой пациентке была рекомендована следующая линия для пациентов с субоптимальным ответом (не-ответом) на УДХК – фенофибратом- 145 мг в сочетании с УДХК.

Через год после назначения сочетания УДХК с фенофибратом выявлено улучшение самочувствия в виде снижения кожного зуда, нормализации сна и улучшение биохимических показателей как видно из таблицы 4, где отражены динамические биохимические показатели по годам.

**Таблица 4**

Биохимические показатели крови необходимые для оценки эффективности	Интерпретация данных до начала терапии УДХК (2017 год)	Интерпретация данных через 1 год после начала терапии УДХК	Интерпретация данных через год после начала терапии
---	--	--	---

терапии для женского пола / год		(2018 год)	УДХК в сочетании фенофибратом (2019 год)
ЩФ (35 - 105 Ед/л)	500 ЕД/л (4,7 ВГН)	308 ЕД/л (2,9 ВГН)	104 ЕД/л
ГТП (6 - 42 Ед/л)	560 ЕД/л (13,3 ВГН)	238.51 ЕД/л (5,6 ВГН)	40 ЕД/л
АСТ (до 31 ед/л)	25 ЕД/л (в пределах нормы)	22,8 ЕД/л (в пределах нормы)	24 ЕД/л (в пределах нормы)
АЛТ (до 31 ед/л)	25 ЕД/л (в пределах нормы)	22 ЕД/л (в пределах нормы)	24 ЕД/л (в пределах нормы)
Билирубин (5-20 мкмоль/л.)	15 мкмоль/л ( в пределах нормы)	14,5 мкмоль/л ( в пределах нормы)	16 мкмоль/л ( в пределах нормы)
Альбумин (34–38г/л)	37 г/л ( в пределах нормы)	35 г/л ( в пределах нормы)	36 г/л ( в пределах нормы)

В таблице 5 отражены данные эффективности терапии УДХК в сочетании с фенофибратом через год после коррекции терапии.

**Таблица 5**

Paris I	Эффективно
Paris II	Эффективно
Barcelona	Эффективно
Toronto	Эффективно
Japan	Эффективно
Rochester	Через 6 месяцев от начала терапии биохимические данные не были сданы
Ehime	Через 6 месяцев от начала терапии биохимические данные не были сданы
Rotterdam	данные билирубина и альбумина были в пределах нормы

В дальнейшем пациентке было рекомендовано продолжение базисной и патогенетической терапии. Следует отметить, что необходим регулярный мониторинг ПБХ согласно международным рекомендациям. Данной пациентке будет необходимо 1 раз в 6 месяцев в динамике сдавать общий анализа крови, биохимический профиль- АЛТ, АСТ, билирубин, щелочную фосфатазу, ГТП, креатинин, мочевины, альбумин, холестерин, ионизированный кальций, 25-гидрокси(витамин D), АФП, IgM, IgG, белковые фракции (гамма-глобулины), рентгеноденситометрию, УЗИ органов брюшной полости, а также ежегодно проходить непрямоу эластографию печени.

#### **Вывод**

Резюмируя вышеизложенное, можно констатировать, что пациенты с первичным билиарным холангитом требуют длительного наблюдения. В данном случае вторая линия базисной терапии- сочетание фенофибрата с урсодезоксихолевой кислотой привела к достижению клинического и лабораторного ответа через 2 года после первичного осмотра [15].

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- 1 Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DE, Lindor K, et al. Changing nomenclature for PBC: from 'cirrhosis' to 'cholangitis' // J Hepatol. – 2015. - №63. – P. 1285–1287.
- 2 Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, Coppel RL. Primary biliary cirrhosis // Lancet. – 2011. - №377. – P. 1600–1609.
- 3 Hirschfield GM, Gershwin ME. The immunobiology and pathophysiology of primary biliary cirrhosis // Annu Rev Pathol. – 2013. - №8. – P. 303–330.
- 4 Beuers U, Trauner M, Jansen P, Poupon R. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond // J Hepatol.- 2015. - №62. – P. 25–37.
- 5 Webb GJ, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis in 2016: Highdefinition PBC: biology, models and therapeutic advances // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2017. - №14. – P. 76–78.
- 6 Boonstra K, Kunst AE, Stadhouders PH, Tuynman HA et al. Rising incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis: a large population-based study // Liver Int. – 2014. - №34. – P. 31–38.
- 7 Griffiths L, Dyson JK, Jones DE. The new epidemiology of primary biliary cirrhosis // Semin Liver Dis. – 2014. - №34. – P. 318–328.
- 8 Juran BD, Lazaridis KN. Environmental factors in primary biliary cirrhosis // Semin Liver Dis. – 2014. - №34. – P. 265–272.
- 9 Webb GJ, Hirschfield GM. Using GWAS to identify genetic predisposition in hepatic autoimmunity // J Autoimmun. – 2016. - №66. – P. 25–39.
- 10 Bianchi I, Carbone M, Lleo A, Invernizzi P. Genetics and epigenetics of primary biliary cirrhosis // Semin Liver Dis. – 2014. - №34. – P. 255–264.
- 11 Invernizzi P, Lleo A, Podda M. Interpreting serological tests in diagnosing autoimmune liver diseases // Semin Liver Dis. – 2007. - №27. – P. 161–172.
- 12 Beuers U. Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis // Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. – 2006. - №3. – P. 318–328.
- 13 Yano K, Kato H, Morita S, Takahara O, Ishibashi H, Furukawa R. Is bezafibrate histologically effective for primary biliary cirrhosis? // Am J Gastroenterol. – 2002. - №97. – P. 1075–1077.

14 Kurihara T, Maeda A, Shigemoto M, Yamashita K, Hashimoto E. Investigation into the efficacy of bezafibrate against primary biliary cirrhosis, with histological references from cases receiving long term monotherapy // Am J Gastroenterol. -2002. - №97. – P. 212–214.

15 EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis // Journal of Hepatology. – 2017. - vol. 67. – P. 145–172.

**А.Е. Гайнутдин, А.В. Нерсесов**

*С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті  
гастроэнтерология кафедрасы*

**БІРІНШІЛІКТІ БИЛИАРЛЫ ХОЛАНГИТІ БАР НАУҚАСТЫҢ СТАНДАРТТЫ ТЕРАПИЯСЫНДАҒЫ  
БІРІНШІ ЛИНИЯСЫНЫҢ ТИІМДІЛІГІН БАҒАЛАУ  
(КЛИНИКАЛЫҚ ТӘЖІРИБЕДЕН ЖАҒДАЙ)**

**Түйін:** Мақсаты: клиникалық бақылаудың негізгі мақсаты біріншілікті билиарлы холангиті бар науқастың терапиясының тиімділігін бағалау.

Материалдар: Материал ретінде Кардиология және ішкі аурулар ғылыми-зерттеу институтының стационарына 2017 жылы жатқызылған клиникалық жағдай алынды. Анамнезін жиналды, физикалық тексерулер жүргізілді, зертханалық және инструменталды мәліметтердің нәтижелері бағаланды. Осы жұмыстың теориялық негізі аталған тақырып бойынша отандық және шетелдік ғалымдардың ғылыми мақалаларына талдау болды.

**Түйінді сөздер:** бастапқы билиарлық холангит, холестаз, аутоиммунды бауыр аурулары

**A.E. Gainutdin, A.V. Nersesov**

*Asfendiyarov Kazakh National medical university  
Department of gastroenterology*

**ESTIMATION OF EFFICIENCY OF THE FIRST LINE OF STANDARD THERAPY  
IN A PATIENT WITH PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS  
(CASE OF PRACTICE)**

**Resume:** The aim of this clinical observation is to estimate the effectiveness of therapy in a patient with PBC.

Materials: The material was a clinical case of a patient hospitalized in 2017 in a hospital of the Research Institute of Cardiology and Internal Medicine. An anamnesis was collected, a physical examination was performed, and the results of laboratory and instrumental data were evaluated. The theoretical basis of this work was the analysis of scientific publications and articles of domestic and foreign scientists on this topic.

**Keywords:** primary biliary cholangitis, cholestasis, autoimmune liver diseases

