

# Клинико-лабораторные особенности основных форм первичного билиарного холангита

Е.А. Соколова, С.Н. Бацких, д.м.н., Е.В. Винницкая, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Елизавета Андреевна Соколова, elizaveta-orlova@yandex.ru

Для цитирования: Соколова Е.А., Бацких С.Н., Винницкая Е.В. Клинико-лабораторные особенности основных форм первичного билиарного холангита. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (2): 40–49.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-2-40-49

*Первичный билиарный холангит (ПБХ) – хроническое, медленно прогрессирующее аутоиммунное заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся наличием антимитохондриальных антител (АМА), негнойным деструктивным холангитом и холестазом, которое при естественном течении приводит к билиарному циррозу. ПБХ считается редким заболеванием, поражающим преимущественно женщин среднего возраста. Однако в последние годы в мире наблюдается существенный рост заболеваемости и распространенности ПБХ, в том числе среди мужчин и лиц молодого возраста. Помимо классического АМА-позитивного ПБХ существуют и другие (особые) формы заболевания: АМА-М2-негативный ПБХ, ПБХ с признаками аутоиммунного гепатита, ПБХ с признаками первичного склерозирующего холангита и изолированная АМА-М2-позитивность (с отсутствием других клинических и лабораторных маркеров заболевания). Точная распространенность особых форм ПБХ неизвестна. Предполагается, что некоторые из этих вариантов заболевания могут иметь более тяжелое течение и худшие клинические исходы. Изучение распространенности особых форм ПБХ, уточнение их клинико-лабораторных особенностей имеют существенное научное и практическое значение для прогнозирования течения и исходов заболевания. Ранняя диагностика особых форм ПБХ является важной задачей для врача, поскольку своевременное начало лечения может замедлить прогрессирование заболевания и улучшить выживаемость пациентов.*

**Ключевые слова:** первичный билиарный холангит, антимитохондриальные антитела, АМА-М2, аутоиммунный гепатит, холестаз

**П**ервичный билиарный холангит (ПБХ) является хроническим, медленно прогрессирующим холестатическим заболеванием печени, характеризующимся наличием специфических антимитохондриальных антител (АМА) и/или антинуклеарных антител (АНА) и разрушением внутрипеченочных желчных протоков с развитием негнойного деструктивного холангита [1–3]. Предполагается, что ПБХ – полигенное заболевание, которое развивается под действием различных триггерных факторов у генетически восприимчивых лиц. ПБХ имеет широкий спектр клинических проявлений, а также может протекать бессимптомно, приводя при отсутствии адекватной терапии к развитию печеночно-кле-

точной недостаточности, тяжелому фиброзу печени и смерти [4].

ПБХ считается редким аутоиммунным заболеванием печени, встречающимся у людей всех полов, рас и этнических групп. Общая глобальная заболеваемость и распространенность ПБХ составляет 1,76 и 14,60 на 100 тыс. человек соответственно [5]. В последние годы в мире наблюдается существенный рост заболеваемости и распространенности ПБХ [6]. Современные данные показывают, что заболеваемость ПБХ выше в Северной Америке (2,75 на 100 тыс. человек) по сравнению с Европой (1,86 на 100 тыс. человек) и ниже – в Азиатско-Тихоокеанском регионе (0,84 на 100 тыс. человек). Объединенная распространенность заболевания имеет

аналогичную тенденцию: в Северной Америке (21,81/100 000), в Европе (14,59/100 000), в Азиатско-Тихоокеанском регионе (9,82/100 000) [5].

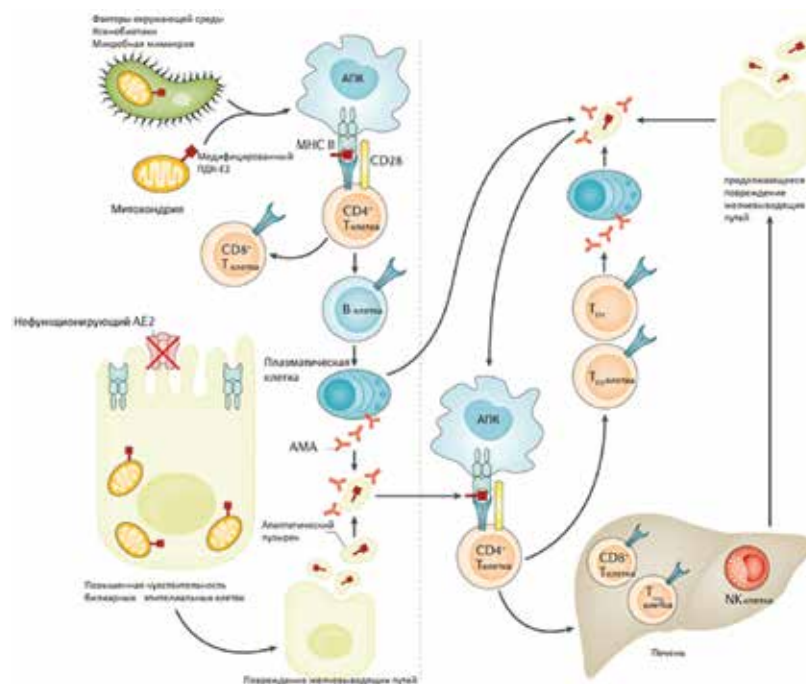
Заболевание преимущественно диагностируется у женщин среднего возраста – от 75 до 90% от общего числа больных ПБХ [1, 7]. Более ранние результаты исследований по выявлению случаев заболевания показали, что среднее соотношение женщин и мужчин составляет 9 : 1 [8]. Однако в настоящее время отмечается увеличение доли больных мужского пола, и, согласно последним эпидемиологическим исследованиям, соотношение женщин и мужчин с ПБХ составляет 4–6 : 1 [9, 10]. Достоверных статистических данных по распространенности и заболеваемости ПБХ в Российской Федерации в настоящее время нет.

Этиология и патогенез ПБХ, как и других аутоиммунных заболеваний печени, изучены не полностью, однако известно, что взаимодействие факторов окружающей среды, генетическая предрасположенность, а также влияние эпигенетических факторов формирует повышенную восприимчивость к заболеванию. Иммунная дисрегуляция, обусловленная потерей толерантности к субъединице E2 митохондриального комплекса пируватдегидрогеназы (ПДГ-E2), ассоциируется с повреждением эпителиальных клеток желчных путей [4, 11, 12] (рис. 1).

Адаптивный иммунный ответ активируется антигенпрезентирующими клетками (АПК), несущими аутоантиген, связанный с главным комплексом гистосовместимости II класса, в результате чего плазматические клетки вырабатывают специфические для заболевания антимитохондриальные антитела (АМА) [12]. АМА циркулируют на поверхности билиарных эпителиальных клеток и направлены против эпитопов белков комплекса пируватдегидрогеназы (ПДК) [13], расположенных на внутренней мембране митохондрий билиарных эпителиальных клеток.

Повреждение желчных протоков при ПБХ с дальнейшим прогрессирующим воспалением, холестазом и формированием билиарного фиброза является результатом нерегулируемого циркулирующего и внутрипеченочного иммунного ответа, характеризующегося дисбалансом между эффекторными и регуляторными путями [12]. Провоспалительные эффекторные Т-клетки (CD4, CD8) и фолликулярные Т-хелперные клетки активируются и способствуют продолжающемуся повреждению желчных протоков, которое дополнительно усиливается действием, опосредованным внутрипеченочными естественными клетками-киллерами (NK) [12].

Нередко обнаруживаемое у пациентов с ПБХ сочетание с другими аутоиммунными патологиями (системная красная волчанка, язвенный колит, болезнь Крона, целиакия, рассеянный склероз, псориаз, синдром Шегрена и др.) подтверждает предположение об участии иммунной системы в патогенезе заболевания [14].



Примечание. ПДК-E2 – пируватдегидрогеназный комплекс E2; АМА – антимитохондриальные антитела; АПК – антигенпрезентирующая клетка; AE2 – анионообменник 2; NK-клетки – естественные киллеры; Тфк – Т-фолликулярные хелперы; ТFg – фолликулярные регуляторные клетки; МНС II – главный комплекс гистосовместимости (у человека система HLA); TCR – Т-клеточный рецептор; Treg – внутрипеченочные регуляторные Т-клетки.

**Рис. 1. Иммунная дисрегуляция при первичном билиарном холангите (адаптировано из [12])**

Согласно разработанным критериям диагностики, которые представлены в международных и отечественных рекомендациях, диагноз ПБХ может быть установлен, если у пациента имеется два из трех следующих критериев: 1) выявление в сыворотке крови патогномоничных для заболевания антимитохондриальных антител (АМА-M2) или специфических АНА к растворимому ядерному белку (sp100) и интегральному мембранному гликопротеину (gp210); 2) биохимические признаки холестаза – повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) с исключением внепеченочной билиарной обструкции с помощью визуализирующих исследований; 3) гистологические признаки негнойного деструктивного холангита [2, 15].

Общепринятой классификации ПБХ не существует. Мы предлагаем выделить несколько основных форм заболевания, которые имеют важные клинико-лабораторные особенности и нуждаются в различных подходах к диагностике и лечению (табл. 1).

Выделение форм ПБХ имеет значение для оптимизации диагностики заболевания, своевременного начала лечения и выбора адекватной терапевтической стратегии (например, применение иммуносупрессивной терапии при наличии признаков АИГ).

**Таблица 1. Основные формы ПБХ (по [2, 16–26])**

Форма ПБХ	Характеристика
Классический (АМА-М2-позитивный)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Составляет до 95% от общего числа случаев</li> <li>Характеризуется повышением уровня ЩФ и/или ГГТП, наличием АМА-М2, признаками негнойного деструктивного холангита (при гистологическом исследовании ткани печени)</li> </ul>
АМА-М2-негативный	<ul style="list-style-type: none"> <li>Встречается ~ в 5% случаев</li> <li>АНА (sp100, gp210) выявляются ~ у 30% пациентов</li> <li>Предполагаются более тяжелое течение и худшие клинические исходы заболевания</li> </ul>
ПБХ с признаками АИГ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Составляет ~ 5–15% от общего числа случаев</li> <li>Предполагаются более тяжелое течение и худшие клинические исходы заболевания</li> </ul>
АМА-М2-позитивный без холестаза	<ul style="list-style-type: none"> <li>Составляет &lt; 1% от общего числа случаев</li> <li>Клиническая трактовка неоднозначна: здоровое носительство АМА-М2 или доклиническая стадия ПБХ</li> </ul>
ПБХ с признаками первичного склерозирующего холангита	<ul style="list-style-type: none"> <li>Встречается исключительно редко</li> <li>Четких критериев диагностики не существует</li> </ul>

**Таблица 2. Различия между АМА-М2-позитивной и АМА-М2-негативной формами ПБХ (по [2, 17, 18, 26, 30, 31, 33–37])**

Оцениваемый параметр	АМА-М2-позитивная форма	АМА-М2-негативная форма
Пол	Преобладают женщины	
Частота	95%	5–10%
Симптомы	Выраженный зуд	Слабый зуд
Биохимические показатели	Повышение ЩФ/ГГТП	Уровень ЩФ и ГГТП ниже, чем у АМА-М2-позитивных больных
Уровень IgG	Высокий	Низкий
Уровень IgM	Высокий	Низкий
Частота выявления		
<ul style="list-style-type: none"> <li>ANA и ASMA</li> <li>anti-НК1</li> <li>anti-KLHL12</li> <li>anti-gp210 и anti-sp100</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>~56%</li> <li>~44,7%</li> <li>~41,2%</li> <li>~30–50%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>~96%</li> <li>~22%</li> <li>~35%</li> <li>~30%</li> </ul>
Ассоциированные аутоиммунные заболевания	Ревматоидный артрит, синдром Шегрена, системная склеродермия, CREST-синдром	
Гистологическая картина	Негнойный деструктивный холангит	Более выраженное повреждение и дуктопения, чем у АМА-М2-позитивных больных
Прогноз	Относительно благоприятный	Данные противоречивы; предполагается более высокая частота смертности от цирроза печени и сопутствующих осложнений

Примечание. АМА-М2 – антимитохондриальные антитела; ASMA – антитела к гладкой мускулатуре; anti-НК1 – антитела к гексокиназе-1; anti-KLHL12 – антитела к kelch-подобному пептиду 12; anti-gp210 – антитела к белку ядерной мембраны; anti-sp100 – антитела к белку ядерных гранул.

### АМА-М2-негативный первичный билиарный холангит

АМА-М2-негативный первичный билиарный холангит – редкая форма заболевания, при которой в сыворотке крови больных не выявляются АМА-М2 [26].

Впервые в конце XX в. немецкими учеными G. Brunner и O. Klinge для описания нескольких случаев ПБХ с отсутствием АМА-М2, но значительным повышением АНА в сыворотке крови был предложен термин «иммунный холангит». В дальнейшем терминология неоднократно менялась. В литературе можно встретить такие определения, как иммунохолангит, первичный аутоиммунный холангит, аутоиммунная холангиопатия, аутоиммунный холангит [27, 28].

АМА-негативный ПБХ встречается достаточно редко, составляя около 5% случаев заболевания [29]. Появление новых, более чувствительных и спе-

цифичных методов диагностики ПБХ, таких как метод НРИФ с использованием в качестве субстрата Нер-2 клеток (эпителиальных клеток рака гортани человека), твердофазных методов иммунного анализа (ИФА, иммуноблоттинг) [30], повысило чувствительность и специфичность обнаружения АМА и позволило установить, что до 79% пациентов, первоначально считавшихся АМА-отрицательными, на самом деле являлись АМА-положительными [31, 32].

Большинство проведенных сравнительных исследований АМА-М2-позитивного и АМА-М2-негативного ПБХ показали, что основные клинические проявления, лабораторные данные, морфологические характеристики при обеих формах заболевания преимущественно схожи, хотя некоторые различия и были выделены (табл. 2).

АМА-М2-негативный ПБХ, как и АМА-М2-позитивный, встречается преимущественно у женщин

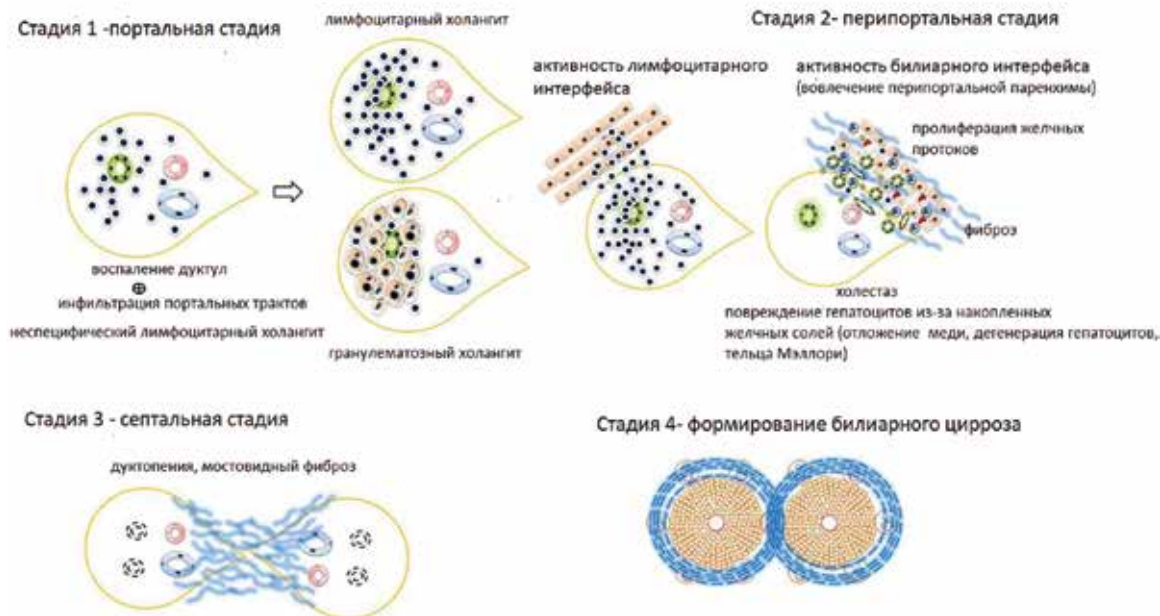


Рис. 2. Схематическое изображение гистологических стадий ПБХ (адаптировано из [45]): стадия 1 (портальная стадия) характеризуется инфильтрацией портальных трактов лимфоцитами, нейтрофилами и эозинофилами, реже встречаются разрушение желчных протоков с образованием гранулем, признаки негнойного деструктивного холангита; стадия 2 (перипортальная стадия) характеризуется увеличением воспалительных инфильтратов с вовлечением перипортальной паренхимы, портальной и перипортальной пролиферации протоков (см. рис. 1); стадия 3 (септальная стадия) характеризуется наличием мостовидного фиброза, появлением признаков дуктопении; стадия 4 (цирротическая стадия) характеризуется формированием билиарного цирроза печени, узловой регенерации паренхимы печени и выраженной дуктопенией

среднего возраста и часто может протекать бессимптомно. Самыми распространенными симптомами заболевания являются утомляемость, зуд кожи, появление желтухи на фоне прогрессирования заболевания. Крупное исследование, проведенное в Японии в 2006 г., показало, что у АМА-М2-негативных пациентов менее выражен зуд кожи, чаще наблюдается ассоциация с другими аутоиммунными заболеваниями (синдром Шегрена, ревматоидный артрит, склеродермия) [38]. Типичными лабораторными признаками при манифестации заболевания является повышение ЩФ и ГГТП, однако некоторые исследования показали, что у АМА-М2-негативных пациентов уровень холестатических ферментов несколько ниже [38]. При этом также может незначительно повышаться уровень трансаминаз [28, 31]. У АМА-М2-негативных пациентов отмечены более низкие уровни сывороточного IgG, а концентрация гамма-глобулинов была выше [34, 39]. Диагностическая ценность данных находок остается неясной.

В ряде исследований, направленных на выявление генетических различий между АМА-М2-положительными и АМА-М2-негативными пациентами с ПБХ, сообщалось, что частота выявления *DRB1\*08* и *DQB1\*04* была ниже у АМА-М2-негативных пациентов, чем у пациентов с положительным статусом по АМА [40].

При изучении патогенетических аспектов АМА-М2-негативного ПБХ К. Tsuneyama и соавт. обнаружили аномальную экспрессию E2-компонента комплекса пируватдегидрогеназы на апикальной поверхности эпителиальных клеток желчевыводящих путей как у АМА-отрицательных, так и у АМА-положительных пациентов с ПБХ, что позволяет предполагать, что оба варианта заболевания имеют общий патогенетический механизм [41].

Согласно современным представлениям, гистологическая картина у АМА-положительных и АМА-негативных пациентов не имеет принципиальных различий [42, 43]. Отмечается лишь, что у АМА-негативных больных наблюдается несколько более выраженные повреждения и дуктопения.

J. Ludwig предлагает применять для АМА-М2-негативного ПБХ те же критерии диагностики и стадирования, что и при АМА-положительном варианте заболевания [44] (рис. 2).

Однако не так давно Nakamura и соавт. предложили новый подход к стадированию ПБХ, кроме того, введено понятие классификации ПБХ. Эта система оценки продемонстрировала наибольшую прогностическую ценность по сравнению с предыдущими методами, позволяя более точно прогнозировать исход заболевания у пациентов в течение 10 лет, особенно в отношении развития цирроза и его осложнений [46, 47].

Таблица 3. Парижские критерии диагностики вариантного синдрома ПБХ/АИГ (адаптировано из [20])

Заболевание	Критерии
ПБХ	ЩФ $\geq 2$ ВГН или ГГТП $\geq 5$ ВГН Обнаружение АМА (титр $\geq 1 : 40$ ) Данные биопсии печени: негнойный деструктивный холангит
АИГ	АЛТ $\geq 5$ ВГН IgG $\geq 2$ ВГН или обнаружение anti-SMA Данные биопсии печени: умеренное или тяжелое перипортальное/перисептальное воспаление; ступенчатые некрозы; лимфоцитарные розетки

Примечание. При варианте ПБХ/АИГ необходимо наличие по крайней мере двух из трех ключевых критериев для каждого заболевания; ПБХ – первичный билиарный холангит; АИГ – аутоиммунный гепатит; ЩФ – щелочная фосфатаза; ВГН – верхняя граница нормы; ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза; АМА – антимитохондриальные антитела; АЛТ – аланинаминотрансфераза; IgG – иммуноглобулин G; anti-SMA – гладкомышечные антитела.

Проведен ряд исследований для оценки клинических исходов АМА-М2-негативного ПБХ [18, 34].

Более ранние крупные когортные исследования, например исследование P. Invernizzi и соавт., сообщают, что частота осложнений цирроза печени и развития печеночной недостаточности, приводящих к смерти или направлению на трансплантацию печени, существенно не различалась между популяцией АМА-М2-позитивного и АМА-М2-негативного ПБХ [31].

В то же время более позднее исследование G. Juliusson и соавт. показало, что при АМА-М2-отрицательном ПБХ значительно снижалась выживаемость без осложнений, связанных с печеночно-клеточной недостаточностью, увеличивались частота трансплантаций печени и смертность по сравнению с АМА-М2-положительным ПБХ [18]. В ряде исследований обнаружена связь более тяжелого течения ПБХ с различными паттернами аутоантител [48–50].

#### Вариант первичного билиарного холангита с признаками аутоиммунного гепатита

Аутоиммунный гепатит (АИГ) и первичный билиарный холангит (ПБХ) – иммунологически-опосредованные заболевания печени с различными клиническими, биохимическими, серологическими и гистологическими проявлениями. У пациентов с ПБХ сразу при постановке диагноза или во время наблюдения (иногда спустя годы после начала заболевания) могут наблюдаться биохимические, серологические и гистологические признаки АИГ [51, 52]. Также сообщалось, что у пациентов с типичными признаками ПБХ или АИГ со временем может произойти переход от одного заболевания к другому [52].

Ведутся дискуссии относительно того, является ли сочетанное течение ПБХ и АИГ одновременным или последовательным возникновением двух независимых аутоиммунных заболеваний печени или это единое заболевание с одним или несколькими признаками другого [53].

Первые сообщения о клинических случаях пациентов, имеющих ПБХ с признаками АИГ, появились более полувека назад [54, 55].

Длительное время для описания этого состояния использовали термин «синдром аутоиммунного перекреста», который указывает на одновременное течение двух разных заболеваний (что в действительности характерно не для всех пациентов) [56]. Четкие границы между классическим ПБХ, ПБХ с признаками АИГ и классическим АИГ определить затруднительно [57]. В связи с этим в 2015 г. Европейской ассоциацией по изучению заболеваний печени было предложено использовать термин «вариант», который можно считать более точным для определения данного состояния [58].

Примерно у 5–15% больных ПБХ могут наблюдаться признаки АИГ [19, 56]. Патогенетические механизмы этой вариантной формы недостаточно изучены, однако существует предположение, что симптомы АИГ развиваются у пациентов с иммуноопосредованным холестатическим заболеванием печени и генетической восприимчивостью к АИГ, о чем свидетельствует высокая распространенность генов восприимчивости к АИГ (*HLA-DR3* или *DR4*) у пациентов с вариантной формой ПБХ/АИГ [59].

У пациентов с вариантной формой ПБХ/АИГ чаще встречаются внепеченочные аутоиммунные заболевания, например тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса, витилиго, псориаз, системная красная волчанка [60].

Наличие вариантного синдрома у пациентов с ПБХ можно заподозрить, если у них наблюдаются следующие признаки: повышение маркеров цитолиза (сывороточных аминотрансфераз), повышение уровня IgG и/или гамма-глобулинов, выявление специфических аутоантител (ANA, anti-SMA и/или anti-SLA/LP, anti-LKM и anti-LC1). Типичными гистологическими признаками АИГ являются: портальная и перипортальная инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками с картиной интерфейс-гепатита (воспалительные инфильтраты, выходящие за перипортальную пластинку), образование печеночных розеток, дольковая некроевспалительная активность, эмпериполез, панлобулярный гепатит и мостовидный некроз [57, 58].

До сих пор наиболее часто в повседневной клинической практике для диагностики варианта ПБХ/АИГ используются предложенные в 1998 г. Парижские критерии, которые одобрены Европейской ассоциацией по изучению заболеваний печени [20] (табл. 3).

Согласно проведенным исследованиям, чувствительность и специфичность с использованием Парижских критериев для диагностики варианта ПБХ/АИГ составили 92 и 97% соответственно, в то время как аналогичные характеристики по упрощенной системе оценки АИГ (2008) были значительно хуже [61].

Важно отметить, что включенные в Парижские критерии аутоиммунные маркеры (АМА и anti-SMA) могут быть обнаружены при других заболеваниях, включая вирусный гепатит, неалкогольную жировую болезнь печени, болезнь Вильсона, а также ревматоидный артрит и системную красную волчанку [62]. Однако Парижские критерии подтверждают диагностическую ценность anti-SMA для диагностики варианта ПБХ/АИГ [20]. При этом стоит отметить, что антитела к растворимому антигену печени/поджелудочной железы (anti-SLA/LP) имеют самую высокую специфичность среди всех аутоантител, связанных с АИГ [30], хотя они не были включены в Парижские критерии [63].

Одно из недавних исследований, проведенных в Китае, показало, что для улучшения эффективности диагностики вариантной формы ПБХ/АИГ с использованием Парижских критериев необходимо рассмотреть снижение порогового значения IgG с 2,0 до 1,3 ВГН [64].

Согласно рекомендациям Европейского общества по изучению заболеваний печени и Британского общества гастроэнтерологов, всем пациентам с подозрением на вариантную форму ПБХ/АИГ необходимо выполнять пункционную биопсию печени [3, 65].

У пациентов, имеющих ПБХ с признаками АИГ, отмечается более тяжелое течение заболевания, а также худшие исходы, чем у лиц, имеющих только ПБХ или только АИГ [66]. Об этом свидетельствуют исследования, продемонстрировавшие более раннее развитие portalной гипертензии, декомпенсированного цирроза, более частую потребность в трансплантации печени и более высокую смертность при наличии у больных ПБХ признаков АИГ [52, 67].

Больные ПБХ с признаками АИГ нуждаются в особом терапевтическом подходе. В качестве дополнительной терапии к УДХК или начальной комбинированной терапии вместе с УДХК таким пациентам рекомендуется назначение иммунодепрессантов: кортикостероидов (с азатиоприном или без него), микофенолата мофетил, циклоспорин, такролимус [2, 68, 69].

Несмотря на то что, по данным некоторых исследований, у пациентов с вариантной формой

ПБХ/АИГ наблюдался худший ответ на комбинированную терапию УДХК и иммуносупрессорами, а также более высокие темпы прогрессирования заболевания, чем у пациентов только с АИГ или только с ПБХ, применение комбинированной терапии может значительно повысить эффективность лечения у таких пациентов [70–72].

### **АМА-M2-положительный ПБХ без синдрома холестаза**

Кроме описанных выше форм ПБХ, специалистами выделяется особое клиническое состояние – АМА-положительное без синдрома холестаза. Точная распространенность, клинические характеристики и прогнозы пациентов с выявленными АМА, но без клинико-лабораторных признаков холестаза активно изучаются уже несколько десятилетий.

Изолированное повышение АМА-M2 при отсутствии синдрома холестаза и клинически значимого заболевания печени, по некоторым данным, встречается у 0,5–0,64% пациентов [21, 73].

В настоящее время нет единого мнения по поводу клинической трактовки выявления АМА-M2 у бессимптомных пациентов. Наряду с точкой зрения о наличии у таких пациентов доклинической стадии ПБХ существует мнение о «здоровом носительстве» антител.

По данным ряда исследований, наличие АМА-M2 у лиц с нормальным уровнем ЩФ сопряжено с низким риском развития ПБХ, что ставит под сомнение вероятность существования доклинической стадии ПБХ [74, 75].

При этом известно, что АМА-M2 могут циркулировать в сыворотке крови за месяцы и даже годы до клинико-лабораторной манифестации ПБХ [76].

Одно из первых долгосрочных наблюдений за АМА-положительными пациентами без холестаза подтвердило гипотезу о том, что выявление АМА-M2 в диагностическом титре у пациентов без других характерных признаков заболевания является ранней, доклинической стадией ПБХ. При дальнейшем наблюдении в большинстве случаев у этих пациентов развилась классическая форма ПБХ [75, 77].

По-видимому, АМА-положительность без холестаза не просто безобидный лабораторный феномен.

В 2021 г. в Швейцарии было опубликовано исследование, в котором участвовали 30 АМА-M2-положительных пациентов с нормальным уровнем ЩФ, у 80% из которых были выявлены гистологические признаки ПБХ [78].

Наш собственный опыт также подтверждает, что у некоторых АМА-положительных пациентов, относящихся к группе риска, несмотря на отсутствие клинических проявлений и холестаза, при гистологическом исследовании ткани печени могут быть выявлены изменения, характерные для ПБХ [79].

Очевидно, синдром холестаза не всегда является обязательным условием для диагностики ПБХ. Однако только выявление АМА-М2 без проведения пункционной биопсии печени недостаточно для постановки диагноза. Динамический контроль лабораторных показателей необходим при выявлении АМА-М2 у пациентов без других клинико-лабораторных признаков ПБХ, а решение вопроса о проведении биопсии печени представляется оправданным у пациентов, находящихся в группе риска данного заболевания (женский пол, средний возраст, наличие других аутоиммунных заболеваний).

### **ПБХ с признаками первичного склерозирующего холангита (ПСХ)**

Данная форма ПБХ встречается исключительно редко, в литературе пока описано менее 10 таких случаев [29]. Этот вариант представляет собой синдром с клиническими и лабораторными признаками как ПБХ, так и ПСХ, включая вариант ПСХ с поражением мелких протоков. В связи с недостаточным количеством данных существование этой формы заболевания все еще обсуждается [80].

### **Заключение**

Разнообразие клинических форм ПБХ может вызывать трудности в постановке диагноза. АМА-М2-негативный вариант может рассматриваться как особая форма ПБХ. Результаты проведенных исследований демонстрируют, что клинико-лабораторная и гистологическая картина заболевания не имеет существенных различий с АМА-М2-позитивным ПБХ, а тяжесть течения заболевания и частота осложнений нуждаются в дальнейшем изучении. ПБХ/АИГ – наиболее рас-

пространенная форма среди синдромов аутоиммунного перекреста, которая встречается почти у 10% взрослых пациентов с ПБХ или АИГ. У лиц с вариантной формой ПБХ/АИГ без своевременно начатой терапии заболевание, как правило, быстро прогрессирует до стадии цирроза печени. Для лечения таких пациентов обычно применяется сочетание препаратов УДХК с иммуносупрессивной терапией, но на поздних стадиях заболевания требуется трансплантация печени. Изолированная АМА-М2-позитивность – это состояние, которое нуждается в дополнительном изучении с целью уточнения его клинической сути, разработки рационального подхода к диагностике и лечению пациентов.

Сочетание ПБХ с ПСХ является исключительно редким состоянием и на сегодняшний день в мире не существует достаточного количества эффективных исследований, которые могли бы служить основой для соответствующих рекомендаций по обследованию, лечению и наблюдению пациентов с вариантом ПБХ/ПСХ.

Таким образом, изучение распространенности различных форм ПБХ, уточнение их клинико-лабораторных особенностей имеет существенное научное и практическое значение для прогнозирования течения и исходов заболевания. Ранняя диагностика атипичных форм ПБХ является серьезным вызовом для врача и имеет особое значение, поскольку только своевременное начало терапии может замедлить прогрессирование заболевания и повысить выживаемость пациентов. ☺

### **Конфликт интересов**

*Работа выполнена в рамках НИР ДЗМ г. Москвы. Регистрационный номер НИОКТР: 123040700014-4.*

### **Литература**

- Carey E.J., Ali A.H., Lindor K.D., et al. Primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 2015; 386 (10003): 1565–1575.
- You H., Ma X., Efe C., et al. APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Hepatology*. 2022; 16 (1): 1–23.
- Hirschfield G.M., Beuers U., Corpechot C., et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J. Hepatology*. 2017; 67 (1): 145–172.
- Charatcharoenwitthaya P., Lindor K.D. Current concepts in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Ann. Hepatology*. 2005; 4 (3): 161–175.
- Lv T., Chen S., Li M., et al. Regional variation and temporal trend of primary biliary cholangitis epidemiology: a systematic review and meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatology*. 2021; 36 (6): 1423–1434.
- Trivedi P.J., Hirschfield G.M. Recent advances in clinical practice: epidemiology of autoimmune liver diseases. *Gut*. 2021; 70 (10): 1989–2003.
- Sarcognato S., Sacchi D., Grillo F., et al. Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *Pathologica*. 2021; 113. (3): 170–184.
- Kaplan M.M., Gershwin M.E. Primary biliary cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (12): 1261–1273.
- Ileo A., Jepsen P., Morenghi E., et al. Evolving trends in female to male incidence and male mortality of primary biliary cholangitis. *Sci. Rep.* 2016; 6 (1): 25906.
- Lu M., Zhou Y., Haller I.V., et al. Increasing prevalence of primary biliary cholangitis and reduced mortality with treatment. *Clin. Gastroenterol. Hepatology*. 2018; 16 (8): 1342–1350.e1.
- Reshetnyak V.I. Concept on the pathogenesis and treatment of primary biliary cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12 (45): 7250–7262.

12. Gulamhusein A.F., Hirschfield G.M. Primary biliary cholangitis: pathogenesis and therapeutic opportunities. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 17 (2): 93–110.
13. Moteki S., Leung P.S., Dickson E.R., et al. Epitope mapping and reactivity of autoantibodies to the E2 component of 2-oxoglutarate dehydrogenase complex in primary biliary cirrhosis using recombinant 2-oxoglutarate dehydrogenase complex. *Hepatology.* 1996; 23 (3): 436–444.
14. Ma G., Yang J., Wang X., et al. Dissecting causal relationships between primary biliary cholangitis and extrahepatic autoimmune diseases based on Mendelian randomization. *Sci. Rep.* 2024; 14 (1): 11528.
15. Lindor K.D., Bowls C. L., Boyer J., et al. Primary Biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the american association for the study of liver diseases. *Hepatology.* 2019; 69 (1): 394–419.
16. Gatselis N.K., Dalekos G.N. Molecular diagnostic testing for primary biliary cholangitis. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2016; 16 (9): 1001–1010.
17. Nakamura M., Kondo H., Mori T., et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2007; 45 (1): 118–127.
18. Juliusson G., Imam M., Björnsson E.S., et al. Long-term outcomes in antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2016; 51 (6): 745–752.
19. Boberg K.M., Chapman R.W., Hirschfield G.M., et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J. Hepatol.* 2011; 54 (2): 374–385.
20. Chazouillères O., Wendum D., Serfaty L., et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology.* 1998; 28 (2): 296–301.
21. Mattalia A., Quaranta S., Leung P.S.C., et al. Characterization of antimitochondrial antibodies in healthy adults. *Hepatology.* 1998; 27 (3): 656–661.
22. Bonder A., Retana A., Winston D.M., et al. Prevalence of primary biliary cirrhosis – autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 9 (7): 609–612.
23. Turchany J.M., Uibo R., Kivik T., et al. A study of antimitochondrial antibodies in a random population in Estonia. *Am. J. Gastroenterol.* 1997; 92 (1): 124–126.
24. Dalekos G.N., Gatselis N.K. Variant and specific forms of autoimmune cholestatic liver diseases. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2019; 67 (4): 197–211.
25. Sundaram S., Mazumdar K.S.S., Shukla A., et al. Overlap syndrome between primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *ACG Case Reports Journal.* 2018; 5: e54.
26. Liu B., Shi X.H., Zhang F.C., et al. Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis: a subset of primary biliary cirrhosis. *Liver Int.* 2008; 28 (2): 233–239.
27. Ben-Ari Z., Dhillon A.P., Sherlock S., et al. Autoimmune cholangiopathy: part of the spectrum of autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology.* 1993; 18 (1): 10–15.
28. Michieletti P., Wanless I.R., Katz A., et al. Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis: a distinct syndrome of autoimmune cholangitis. *Gut.* 1994; 35 (2): 260–265.
29. Dalekos G.N., Lygoura V., Gatselis N.K., et al. Variants of primary biliary cholangitis: an updated mini-review. *J. Autoimm. Dis. Rheumatol.* 2018; 6: 21–28.
30. Aleksandrova E.N., Dorofeev A.S. Autoantibodies in autoimmune liver diseases (review of Literature). *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2023; 68 (8): 464–474.
31. Invernizzi P., Crosignani A., Battezzati P.M., et al. Comparison of the clinical features and clinical course of antimitochondrial antibody-positive and -negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1997; 25 (5): 1090–1095.
32. Kitami N., Komada T., Ishii H., et al. Immunological Study of Anti-M2 in antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Int. Med.* 1995; 34 (6): 496–501.
33. Matli V.V.K., Dies D.F., Pandit S., et al. Distinction between mitochondrial antibody-positive and – negative primary biliary cholangitis. *Case Rep. Gastroenterol.* 2023; 17 (1): 14–20.
34. Mendes F., Lindor K.D. Antimitochondrial antibody – negative primary biliary cirrhosis. *Gastroenterol. Clin. N. Am.* 2008; 37 (2): 479–484.
35. Reig A., Norman G.L., Garcia M., et al. Novel anti-hexokinase 1 antibodies are associated with poor prognosis in patients with primary biliary cholangitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2020; 115 (10): 1634–1641.
36. Raszeja-Wyszomirska J., Wunsch E., M. Krawczyk M., et al. Assessment of health related quality of life in polish patients with primary biliary cirrhosis. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2016; 40 (4): 471–479.
37. Jin Q., Moritoki Y., Lleo A., et al. Comparative analysis of portal cell infiltrates in antimitochondrial autoantibody – positive versus antimitochondrial autoantibody – negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2012; 55 (5): 1495–1506.
38. Sakauchi F., Mori M., Zeniya M., et al. Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis in japan: utilization of clinical data when patients applied to receive public financial aid. *J. Epidemiol.* 2006; 16 (1): 30–34.
39. Nakajima M., Shimizu H., Miyazaki A., et al. Detection of IgA, IgM, and IgG subclasses of anti-M2 antibody by immunoblotting in autoimmune cholangitis: Is autoimmune cholangitis an early stage of primary biliary cirrhosis? *Gastroenterology.* 1999; 34 (5): 607–612.



40. Stone J., Wade J.A., Cauch-Dudek K., et al. Human leukocyte antigen Class II associations in serum antimitochondrial antibodies (AMA)-positive and AMA-negative primary biliary cirrhosis. *J. Hepatol.* 2002; 36 (1): 8–13.
41. Tsuneyama K., Van De Water J., Van Thiel D., et al. Abnormal expression of PDC-E2 on the apical surface of biliary epithelial cells in patients with antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1995; 22 (5): 1440–1446.
42. O'Donohue J., Wong T., Portmann B., Williams R., et al. Immunohistochemical differences in the portal tract and acinar infiltrates between primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangitis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002; 14 (10): 1143–1150.
43. Watanabe S., Deguchi A., Kurokohchi K., et al. Histopathologic comparison of anti-mitochondrial antibody-positive primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangiopathy. *Hepatol. Res.* 2001; 19 (1): 41–51.
44. Ludwig J. The pathology of primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangitis. *Baillieres Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2000; 14 (4): 601–613.
45. Ozaslan E., Efe C., Gokbulut Ozaslan N., et al. The diagnosis of antimitochondrial antibody-negative primary biliary cholangitis. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2016; 40 (5): 553–561.
46. Kakuda Y., Harada K., Sawada-Kitamura S., et al. Evaluation of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis in comparison with classical systems. *Hum. Pathol.* 2013; 44 (6): 1107–1117.
47. Harada K., Hsu M., Ikeda H., et al. Application and validation of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2013; 47 (2): 174–181.
48. Muratori P., Muratori L., Ferrari R., et al. Characterization and clinical impact of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98 (2): 431–437.
49. Rigopoulou E.I. et al. Prevalence and clinical significance of isotype specific antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Gut.* 2005; 54 (4): 528–532.
50. Wesierska-Gadek J., Penner E., Battezzati P.M., et al. Correlation of initial autoantibody profile and clinical outcome in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2006; 43 (5): 1135–1144.
51. Czaja A.J. et al. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology.* 1998; 28 (2): 360–365.
52. Poupon R., Chazouilleres O., Corpechot C., Chrétien Y. Development of autoimmune hepatitis in patients with typical primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2006; 44 (1): 85–90.
53. Vierling J.M. Primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangiopathy. *Clin. Liv. Dis.* 2004; 8 (1): 177–194.
54. Geubel A.P., Baggenstoss A.H., Summerskill W.H.J., et al. Responses to treatment can differentiate chronic active liver disease with cholangitic features from the primary biliary cirrhosis syndrome. *Gastroenterology.* 1976; 71 (3): 444–449.
55. Shouval D., Levij I.S., Eliakim M. Chronic active hepatitis with cholestatic features. I. A clinical and immunological study. *Am. J. Gastroenterol.* 1979; 72 (5): 542–550.
56. Dalekos G., Koskinas J., Papatheodoridis G.V. Hellenic association for the study of the liver clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis. *Ann. Gastroenterol.* 2019; 32 (1): 1–23.
57. Schulz L., Sebode M., Weidemann S.A., Lohse A.W., et al. Variant syndromes of primary biliary cholangitis. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2018; 34–35: 55–61.
58. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 2015; 63 (4): 971–1004.
59. Lohse A.W., Zum Büschenfelde K.-H.M., Franz B., et al. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatic form of pbc in genetically susceptible individuals. *Hepatology.* 1999; 29 (4): 1078–1084.
60. Muratori P., Fabbri A., Lalanne C., et al. Autoimmune liver disease and concomitant extrahepatic autoimmune disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 27 (10): 1175–1179.
61. Kuiper E.M.M., Zondervan P.E., Van Buuren Kuiper H.R., et al. Paris Criteria are effective in diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 8 (6): 530–534.
62. Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of Gastroenterology & Chinese Society of Infectious Diseases. Chinese consensus on the diagnosis and management of autoimmune hepatitis (2015). *J. Dig. Dis.* 2017; 18 (5): 247–264.
63. Vergani D., Alvarez F., Bianchi F.B., et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J. Hepatol.* 2004; 41 (4): 677–683.
64. Wang Q., Selmi C., Zhou X., et al. Epigenetic considerations and the clinical reevaluation of the overlap syndrome between primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. *J. Autoimmun.* 2013; 41: 140–145.
65. Hirschfield G.M., Dyson J.K., Alexander G.J.M., et al. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut.* 2018; 67 (9): 1568–1594.
66. Yang F., Wang Q., Wang Z., et al. The natural history and prognosis of primary biliary cirrhosis with clinical features of autoimmune hepatitis. *Clin. Rev. All. Immunol.* 2016; 50 (1): 114–123.

67. Silveira M.G., Talwalkar J.A., Angulo P., et al. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: long-term outcomes. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102 (6): 1244–1250.
68. Zachou K., Gatselis N., Papadamou G., et al. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naïve patients. *J. Hepatol.* 2011; 55 (3): 636–646.
69. Gatselis N.K., Zachou K., Koukoulis G.K., Dalekos G.N. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (1): 60.
70. Park Y., Cho Y., Cho E.J., Kim Y.J. Retrospective analysis of autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome in Korea: characteristics, treatments, and outcomes. *Clinical and Molecular Hepatology.* 2015; 21 (2): 150.
71. Ozaslan E., Efe C., Heurgué-Berlot A., et al. Factors associated with response to therapy and outcome of patients with primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 12 (5): 863–869.
72. Zhang H., Li S., Yang J., et al. A meta-analysis of ursodeoxycholic acid therapy versus combination therapy with corticosteroids for PBC-AIH-overlap syndrome: evidence from 97 monotherapy and 117 combinations. *Gastroenterol. Rev.* 2015; 3: 148–155.
73. Shibata M., Onozuka Y., Morizane T., et al. Prevalence of antimitochondrial antibody in Japanese corporate workers in Kanagawa prefecture. *J. Gastroenterol.* 2004; 39 (3): 255–259.
74. Gulamhusein A.F., Juran B.D., Atkinson E.J., et al. Low incidence of primary biliary cirrhosis (PBC) in the first-degree relatives of PBC probands after 8 years of follow-up. *Liver International.* 2016; 36 (9): 1378–1382.
75. Dahlqvist G., Gaouar F., Carrat F., et al. Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis. *Hepatology.* 2017; 65 (1): 152–163.
76. Reshetnyak V.I., Maev I.V. New insights into the pathogenesis of primary biliary cholangitis asymptomatic stage. *World J. Gastroenterol.* 2023; 29 (37): 5292–5304.
77. Mitchison H.C., Bassendine M.F., Hendrick A., et al. Positive antimitochondrial antibody but normal alkaline phosphatase: Is this primary biliary cirrhosis? *Hepatology.* 1986; 6 (6): 1279–1284.
78. Terziroli Beretta-Piccoli B., Stirnimann G., Mertens J., et al. Primary biliary cholangitis with normal alkaline phosphatase: a neglected clinical entity challenging current guidelines. *J. Autoimmun.* 2021; 116: 102578.
79. Соколова Е.А., Бацких С.Н., Винницкая Е.В. и др. Первичный билиарный холангит с нормальным уровнем щелочной фосфатазы: клинический случай и обзор литературы. *Эффективная фармакотерапия.* 2023; 19 (35): 80–85.
80. Oliveira E.M.G., Oliveira P.M., Becker V., et al. Overlapping of primary biliary cirrhosis and small duct primary sclerosing cholangitis: first case report. *J. Clin. Med. Res.* 2012; 4 (6): 429–433.

### Clinical and Laboratory Features of Basic Forms of Primary Biliary Cholangitis

E.A. Sokolova, S.N. Batskikh, PhD, E.V. Vinnitskaya, PhD, Prof.

A.S. Loginov *Moscow Clinical Scientific Center*

Contact person: Elizaveta A. Sokolova, elizaveta-orlova@yandex.ru

*Primary biliary cholangitis (PBC) is a chronic, slowly progressing autoimmune liver disease of unknown etiology which is characterized by the presence of antimitochondrial antibodies (AMA), non-purulent destructive cholangitis and cholestasis naturally leading to biliary cirrhosis. PBC is considered to be a rare disease affecting mainly middle-aged women. However, in the recent years, there has been a significant increase in PBC incidence and prevalence worldwide, including males and young people. In addition to the classic AMA-positive PBC, there are other (special) forms of the disease: AMA-M2-negative PBC, PBC with signs of autoimmune hepatitis (AIH), PBC with signs of primary sclerosing cholangitis and isolated AMA-M2-positivity (with the absence of other clinical and laboratory markers of the disease). The exact prevalence level of PBC specific forms is unknown. It is assumed that some of disease variants may have more severe course and worse clinical outcomes. The research on the prevalence of PBC special forms and clarification of their clinical and laboratory features are of significant scientific and practical importance for assessing the disease course, prognosis and outcomes. Early diagnosis of PBC special forms is a serious challenge and an important task for a physician, since timely initiation of treatment can slow the disease progress and improve patient survival.*

**Keywords:** primary biliary cholangitis, antimitochondrial antibodies, AMA-M2, autoimmune hepatitis, cholestasis