



Первичный билиарный холангит и неполный ответ на терапию урсодезоксихолиевой кислотой: кто виноват и что делать?

К.Г. Абсандзе, Е.В. Винницкая, д.м.н., Ю.Г. Сандлер, к.м.н.,
Т.Ю. Хайменова, к.м.н., Д.С. Филина, К.Г. Салиев

Адрес для переписки: Юлия Григорьевна Сандлер, sandlerjulia2012@gmail.com

Для цитирования: Абсандзе К.Г., Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г. и др. Первичный билиарный холангит и неполный ответ на терапию урсодезоксихолиевой кислотой: кто виноват и что делать? Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (22): 14–18.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-22-14-18

Урсодезоксихолиевая кислота (УДХК) является препаратом первой линии для лечения всех пациентов с первичным билиарным холангитом (ПБХ). Биохимический ответ на терапию УДХК рекомендуется оценивать через 12 месяцев после начала лечения, чтобы определить ответ пациента на терапию. В клинической практике нередко встречаются пациенты, которые недостаточно отвечают на терапию препаратами УДХК. Известно, что неполный ответ в конечном итоге коррелирует с прогрессированием заболевания. В статье приведены результаты собственного исследования, в котором изучены факторы, приводящие к неполному ответу пациентов на терапию УДХК. Анализ возможных причин неполного ответа позволил выделить две группы факторов, ассоциированных с неоптимальным ответом на лечение УДХК, которые условно были разделены на модифицируемые и немодифицируемые. Определены значимые прогностические факторы недостаточного/неполного ответа на терапию, а также категории «трудных» пациентов с немодифицируемыми факторами неполного ответа. Полученные результаты позволяют персонализировать подходы к терапии пациентов с ПБХ, уменьшать риски их неполного ответа и оптимизировать лечение.

Ключевые слова: первичный билиарный холангит, антимитохондриальные антитела, урсодезоксихолиевая кислота

Введение

Первичный билиарный холангит (ПБХ) – редкое хроническое холестатическое заболевание печени аутоиммунного характера, для которого характерно наличие специфических антимитохондриальных антител (АМА-M2) [1–3]. Гистологически ПБХ представлен деструктивным холангитом с поражением внутريدольковых и септальных желчных протоков [4, 5]. Распространенность ПБХ колеблется в пределах от 19 до 35 на 100 тыс. населения. Как и большинство заболеваний аутоиммунной природы, ПБХ наиболее распространен среди пациентов женского пола в постменопаузальном периоде [6]. В 30% случаев ПБХ сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями: ревматоидным артритом, аутоиммунным

тиреоидитом, системной склеродермией, синдромом Рейно, синдромом Шегрена, фиброзирующим альвеолитом, системной красной волчанкой. Точный механизм развития заболевания неизвестен. Есть предположение, что под действием факторов внешней среды (курение, инфекционные агенты, гормональные препараты, ксенобиотики) у генетически предрасположенных пациентов развивается аутоиммунная атака, направленная на билиарные эпителиальные клетки в процессе нарушения толерантности [4, 5, 7]. ПБХ отличается вялотекущим и длительным бессимптомным течением. При наличии уже существенных изменений структуры печени у 50–60% пациентов не наблюдается выраженных симптомов заболевания на момент постановки диагноза [7, 8].



Наиболее распространенным симптомом при ПБХ (50%) является астенический (повышенная усталость, утомляемость, выраженная слабость). Зуд, особенно выраженный в ночное время или после контакта с шерстью, местного или генерализованного характера проявляется у четверти больных с ПБХ. Желтуха является поздним маркером ПБХ и возникает, как правило, через шесть месяцев – два года с момента появления кожного зуда [7, 9, 10].

Внедрение в практику урсодезоксихолиевой кислоты (УДХК) значительно повлияло на продолжительность жизни больных с ПБХ. УДХК на сегодняшний день является препаратом первой линии для лечения пациентов с ПБХ с доказанным клиническим эффектом. Препарат назначается в дозе 13–15 мг/кг в сутки (уровень доказательств – I, сила рекомендаций – 1) на длительный период. Разработан целый ряд критериев оптимального ответа на терапию УДХК [11]. Наиболее широко используются Барселонские и Парижские критерии I и II, а также ряд других, но в меньшей степени [12]. Если активность щелочной фосфатазы снижается более чем на 40% или нормализуется в течение года (Барселонские критерии), вероятность выживаемости без трансплантации печени в течение 14 лет составляет 95%. На ранних стадиях болезни на фоне приема УДХК необходимость в трансплантации печени возникает у 6% пациентов, а через 20 лет – у 22%. У лиц с третьей-четвертой стадиями ПБХ относительный риск развития декомпенсации печени составляет 2,2 [11].

В реальной клинической практике нередко наблюдается неполный ответ на проводимую терапию препаратами УДХК, около 1/3 пациентов не отвечают на терапию адекватно. По данным современного анализа международных регистров, 10-летняя выживаемость у получавших УДХК больных близка к 80% [12]. Согласно результатам статистических исследований, около 45% пациентов оказываются резистентными к терапии УДХК [11]. До сих пор не выявлено точных причин резистентности, но известно, что значимыми прогностическими факторами недостаточного биохимического ответа на терапию являются относительно молодой возраст (< 45 лет) и далекозашедшая стадия заболевания к моменту постановки диагноза. Однако единого алгоритма и понимания развития резистентности к УДХК не разработано.

Цель – оценка распространенности неполного ответа на УДХК и определение ассоциированных с ним факторов риска.

Материал и методы

Исследование носило наблюдательный когортно-ретроперспективный характер. Было проанализировано 250 историй болезни пациентов (n = 59 – ретроспективно и n = 191 – проспектив-

но) с вероятным диагнозом ПБХ, окончательно в исследование было включено 167 пациентов с верифицированным диагнозом ПБХ, находившихся на лечении в отделении заболеваний печени МКНЦ им. А.С. Логинова с 2017 по 2019 г. В данное исследование были включены только взрослые пациенты (возраст ≥ 18 лет). Извлечение данных включало пациентов, зарегистрированных в период с момента создания базы данных (октябрь 2018 – март 2019 г.).

Собранные данные включали диагноз, историю болезни, стадию заболевания печени, сопутствующие, в том числе иммуноассоциированные, заболевания.

Пациентам были проведены лабораторные исследования, УЗИ органов брюшной полости, МРТ-холангиография (по показаниям), эластометрия печени, пункционная биопсия печени (по показаниям). Помимо стандартных лабораторных исследований, было проведено иммунологическое обследование на аутоантитела (AMA-M2, ANA-HEP2, gp210, sp100).

Основные конечные точки включали в себя оценку ответа на лечение УДХК и оценку исходных характеристик пациентов, связанных с неполным ответом на терапию. Ответ на терапию УДХК оценивали через 12 месяцев после начала лечения в соответствии с Парижскими критериями II: уровни щелочной фосфатазы (ЩФ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) не должны превышать 1,5 верхней границы нормы и уровень общего билирубина > 1 мг/дл.

От каждого пациента было получено письменное информированное согласие на включение в базу данных.

На первом этапе пациенты были поделены на две группы: ответивших на терапию и группу с неполным ответом на лечение УДХК. Оценка неэффективности терапии УДХК проводили по Парижским критериям II.

На втором этапе выявляли факторы риска неоптимального ответа у пациентов с ПБХ. Эти факторы были условно поделены на два вида: модифицируемые (поздняя диагностика, низкая комплаентность, неадекватная дозировка) и немодифицируемые, к которым относились пациенты с ПБХ и признаками аутоиммунного гепатита и пациенты, у которых, несмотря на своевременную диагностику и правильный прием УДХК, не был получен полный ответ на терапию. В рамках исследования была определена часть пациентов с недостаточной дозой УДХК согласно весу (13–15 мг/кг/сут), которая впоследствии была изменена.

Сравнение двух групп по количественным шкалам проводили на основе непараметрического критерия Манна – Уитни. Сравнение трех и более групп по количественным шкалам проводили на основе непараметрического критерия Краскела – Уоллеса. Для описания количествен-



Таблица 1. Клинические и лабораторные характеристики пациентов с первичным билиарным холангитом (n = 167)

Характеристика	Пациенты, n (%)
Женщины, n (%)	154 (92,8)
Мужчины, n (%)	13 (7,2)
Средний возраст, лет	62,96 (± 10,37)
Младше 60 лет, n (%)	59 (35,3)
Старше 60 лет, n (%)	108 (64,7)
ПБХ, n (%)	130 (77,8)
ПБХ с признаками АИГ, n (%)	37 (21,2)
АМА-М2-позитивные, n (%)	127 (76,0)
АМА-М2-негативные, n (%)	40 (24,0)
Сопутствующие аутоиммунные заболевания, n (%)	46 (27,3)
Кожный зуд, n (%)	85 (50,9)
Стадия фиброза F0–F2 по шкале METAVIR, n (%)	98 (58,7)
Стадия фиброза F3–F4 по шкале METAVIR, n (%)	69 (41,3)

Примечание. АИГ – аутоиммунный гепатит; ПБХ – первичный билиарный холангит; АМА-М2 – антимитохондриальные антитела; F – стадия фиброза; METAVIR – международная шкала фиброза.

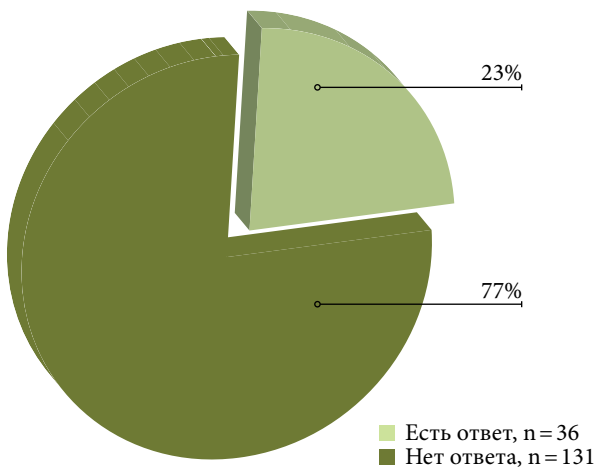
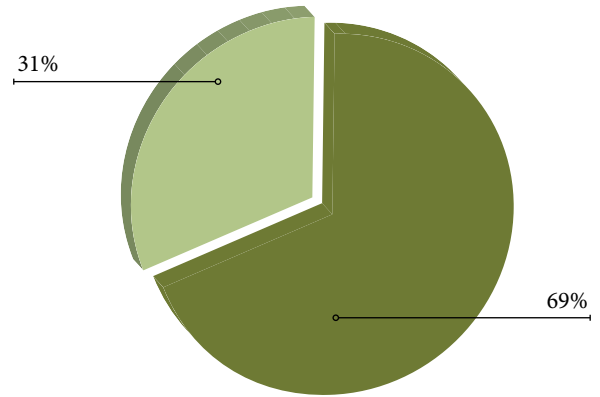


Рис. 1. Соотношение оптимального и неоптимального ответа на лечение УДХК среди пациентов с ПБХ

Таблица 2. Сравнительная характеристика больных первичным билиарным холангитом с оптимальным и неоптимальным ответом на терапию УДХК

Параметр	Пациенты с неоптимальным ответом на УДХК	Пациенты с оптимальным ответом на УДХК	P
Общее количество, n (%)	131 (78,45)	36 (21,55)	–
Женщины, n (%)	119 (92,3)	35 (92,73)	
Мужчины, n (%)	12 (7,7)	1 (2,77)	0,016
Возраст, Ме лет	62,58	65,78	0,605
Лабораторные показатели, Ме:			
▪ ЩФ, Ед/л	364,8	173,0	0,026
▪ ГГТП, Ед/л	253,5	44,2	0,036
▪ общий билирубин, мкмоль/л	33,14	14,2	0,042
Сопутствующие заболевания, n (%)	35 (26,9)	11 (30,6)	0,238
АМА-М2-позитивный, n (%)	100 (76,2)	27 (75)	0,673
АМА-М2-негативный, n (%)	31 (23,8)	9 (25)	0,456

Примечание. УДХК – урсодезоксихолиевая кислота; ЩФ – щелочная фосфатаза; ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза; АМА-М2 – антимитохондриальные антитела; Ме – медиана; p – коэффициент корреляции.



■ Модифицируемые факторы, n = 104
 ■ Немодифицируемые факторы, n = 46

Рис. 2. Соотношение модифицируемых и немодифицируемых факторов неоптимального ответа на терапию УДХК у пациентов с первичным билиарным холангитом

ных показателей использовали среднее значение и стандартное отклонение $M \pm S$, 95%-ный доверительный интервал для отношения (95% ДИ), достоверными считались различия $p < 0,05$.

Результаты исследования

В исследование было включено 167 человек, средний возраст которых составлял $63,57 \pm 10,39$ года, в основном женщины (n = 154, 92%). Клинические и лабораторные характеристики пациентов с ПБХ представлены в табл. 1.

Анализ данных ответа на терапию пациентов показал, что оптимальный ответ отмечается лишь у 23% (n = 36) пациентов, в 77% случаев (n = 131) ответа на терапию не было (рис. 1 и табл. 2).

Анализ возможных причин неоптимального ответа на лечение УДХК позволил выделить две группы факторов, ассоциированных с неоптимальным ответом на лечение УДХК, которые условно были разделены на модифицируемые



Рис. 3. Модифицируемые факторы неоптимального ответа на терапию УДХК у пациентов с первичным билиарным холангитом

и немодифицируемые (рис. 2). Среди модифицируемых факторов поздняя диагностика составила 69% (n = 80), в 20% (n = 17) случаев пациенты получали дозировку без учета массы тела. Также была отмечена низкая приверженность к лечению – в 11% случаев (n = 10) (рис. 3).

Истинные неответчики (пациенты со своевременно установленным диагнозом, адекватной дозой УДХК, высокой комплаентностью и тем не менее с сохранением устойчивой резистентности к УДХК) составили 30% случаев (n = 11). В группе пациентов с неоптимальным ответом отмечено, что среди мужчин (n = 13) неадекватный ответ на терапию УДХК отмечается в 93,3% (n = 12), у женщин данный показатель ниже – 67,3% (n = 105). Ввиду длительного бессимптомного течения у мужчин отмечены очень высокая частота поздней диагностики (n = 11, 81,2%) и высокая распространенность неблагоприятного течения (n = 10, 80,1%). Подавляющее число пациентов с неполным ответом на лечение УДХК отмечено в группе лиц до 60 лет – 74% (n = 78), что привело, соответственно, к высокой частоте неблагоприятного течения (88%).

Особого внимания среди исследуемых пациентов заслуживают пациенты с ПБХ и признаками аутоиммунного гепатита, которые в данном исследовании составили 11,2% (n = 16) от общей группы обследуемых: женщины – 87,5% (n = 14), мужчины – 12,5% (n = 2). Это категории «трудных» пациентов, с немодифицируемыми факторами неоптимального ответа на комбинированную терапию.

Согласно клиническим данным, частичный ответ на терапию УДХК является независимым предиктором неблагоприятного течения заболевания [13]. Пациент, не отвечающий полностью

Таблица 3. Динамика уровня щелочной фосфатазы у пациентов с неадекватной дозой УДХК после коррекции

Начальная доза, мг/кг/сут	ЩФ на исходном уровне, Ед/л	Измененная доза, мг/кг/сут	ЩФ после повышения дозы, Ед/л
500	187	750	153
750	189,6	1000	146
750	210	1000	157
500	175	1000	142
750	196	1000	155
750	192	1000	162
500	200	750	168
750	189	1000	154
500	194	750	139
750	190	1000	166
750	180	1000	157
750	196	1000	144
500	183	1000	151

Примечание. ЩФ – щелочная фосфатаза.

хотя бы на один показатель по Парижским критериям II, может считаться частичным ответчиком. В результате исследования выявлено 14 пациентов с неоптимальным ответом на терапию, составивших отдельную подгруппу (13 женщин и один мужчина). Большинство пациентов были младше 60 лет (n = 10), средний показатель ЩФ в этой группе больных составлял 193 ед/ммоль/л. В 86% случаев это были АМА-М2-позитивные пациенты. Все пациенты этой группы получали УДХК в стандартной дозе 750 мг без учета массы тела. Всем пациентам этой подгруппы была скорректирована суточная доза УДХК из расчета 15 мг/кг/сут. В течение 6–12 месяцев был отмечен полный ответ на терапию (табл. 3).

Заключение

Первичный билиарный холангит еще в 90-х годах прошлого века представлял для клиницистов неразрешимую задачу. Продолжительность жизни составляла около восьми лет с момента постановки диагноза. Внедрение в практику УДХК кардинально изменило ситуацию – возросла продолжительность и улучшилось качество жизни пациентов с ПБХ. Однако было показано, в том числе и в нашем исследовании, что неоптимальный ответ среди пациентов с ПБХ, вынужденных длительно принимать этот препарат, встречается достаточно часто. Десятилетняя выживаемость у пациентов с неоптимальным ответом на УДХК, по данным ряда авторов, составляет 20% [12]. При неполном ответе на терапию УДХК отмечается более высокая частота осложнений в течение 10 лет: 37,4% по сравнению с 3,2% в группе полного ответа [13].



Наше исследование демонстрирует, что при неоптимальном ответе на лечение УДХК в 69% случаев ситуацию можно изменить благодаря прежде всего адекватному подбору дозы УДХК с учетом массы тела, работе с пациентами, направленной на достижение полной комплаентности, недопу-

стимости прерывания терапии при нормализации биохимических и клинических показателей. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, финансовой поддержки, грантов и благодарностей.

Литература

1. Boonstra K., Beuers U., Ponsioen C.Y. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J. Hepatol.* 2012; 56 (5): 1181–1188.
2. Beuers U., Gershwin M.E., Gish R.G., et al. Changing nomenclature for PBC: from “cirrhosis” to “cholangitis”. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2015; 39 (5): e57–e59.
3. Carbone M., Sharp S.J., Flack S., et al. The UK-PBC risk scores: derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cholangitis. *Hepatology.* 2016; 63 (3): 930–950.
4. Подымова С.Д. Первичный билиарный цирроз. *Российский медицинский журнал.* 2002; 4 (2): 57.
5. Подымова С.Д. Болезни печени: руководство для врачей. Изд. 5-е, перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2018.
6. Широкова Е.Н. Стенограмма лекции: Современный консенсус по диагностике и лечению первичного билиарного цирроза и первичного склерозирующего холангита. Материалы XXVI Всероссийской образовательной интернет-сессии для врачей. 2012.
7. Laurin J.M., DeSotel C.K., Jorgensen R.A., et al. The natural history of abdominal pain associated with primary biliary cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 1994; 89 (10): 1840–1843.
8. Каплан М.М., Гершвин М.Е. Первичный билиарный цирроз. *Российский медицинский журнал.* 2007; 23: 1747–1752.
9. Ивашкин В.Т. Иммунный гомеостаз и иммунные заболевания печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 2009; 19 (3): 4–12.
10. Talwalkar J.A., Souto E., Jorgensen R.A., Lindor K.D. Natural history of pruritus in primary biliary cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2003; 1 (4): 297–302.
11. Hirschfield G.M., Dyson J.K., Alexander G.J.M., et al. EASL Clinical Practice Guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J. Hepatol.* 2017; 67 (1): 145–172.
12. Lammers W.J., Hirschfield G.M., Corpechot C., et al. Development and validation of a scoring system to predict outcomes of patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology.* 2015; 149 (7): 1804–1812.
13. Chapman R.W. Cost effectiveness of using ursodeoxycholic acid to treat primary biliary cholangitis. *Br. J. Hosp. Med.* 2018; 79 (8): 460–464.

Primary Biliary Cholangitis and Incomplete Response to Ursodeoxycholic Acid Therapy: Who is Guilty and What to Do?

K.G. Absandze, E.V. Vinnitskaya, PhD, Yu.G. Sandler, PhD, T.Yu. Khaimenova, PhD, D.S. Filina, K.G. Saliyev

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: Julia G. Sandler, sandlerjulia2012@gmail.com

Ursodeoxycholic acid (UDCA) is a first-line drug for the treatment of all patients with primary biliary cholangitis (PBC). The biochemical response to UDCA therapy is recommended to be evaluated 12 months after the start of treatment to determine the patient's response to therapy. In clinical practice, patients who do not respond sufficiently to therapy with UDCA drugs are often observed. It is known that an incomplete response ultimately correlates with the progression of the disease. The article presents the results of our own research, which studied the factors leading to an incomplete response of patients to UDCA therapy. Analysis of possible causes of incomplete response allowed us to identify two groups of factors associated with a suboptimal response to treatment of UDCA, which were conditionally divided into modifiable and unmodifiable. Significant prognostic factors of insufficient/incomplete response to therapy were identified, as well as categories of “difficult” patients with unmodifiable incomplete response factors. The results obtained make it possible to personalize approaches to the therapy of patients with PBC, reduce the risks of their incomplete response and optimize treatment.

Key words: primary biliary cholangitis, antimitochondrial antibodies, ursodeoxycholic acid