

Получена: 02 мая 2021 / Принята: 09 июля 2021 / Опубликовано online: 31 августа 2021

DOI 10.34689/SH.2021.23.4.007

УДК 616-035.1

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ХОЛАНГИТА В МИРЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Айсуну Е. Гайнутдин<sup>1</sup>, Александр В. Нерсесов<sup>1,2</sup>, Назугум А. Ашимов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра гастроэнтерологии, НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней, Министерство Здравоохранения Республики Казахстан», г. Алматы, Республика Казахстан.

### Резюме

**Актуальность:** Первичный билиарный холангит (ПБХ, ранее известный как первичный билиарный цирроз печени [54]) является одним из наиболее значимых заболеваний, которое преимущественно верифицируется у женщин. ПБХ входит в группу аутоиммунных холестатических заболеваний печени [37,3-5].

Общая распространенность и частота ПБХ остается низкой по сравнению с другими заболеваниями печени. Согласно данным организации доставки и трансплантации органов, случаи ПБХ составляли только 165 из 8 250 трансплантаций печени, проведенных в 2018 году. [4,45]. Общий уровень заболеваемости ПБХ продолжает расти с 1980-х годов. [4,5–8] ПБХ считается редким заболеванием, в преимущественно из-за небольшого количества выборки и отсутствия крупных длительных исследований. Более того, зарегистрированные данные о распространенности и заболеваемости часто резко различались между исследованиями и регионами по всему миру (и даже в разных штатах США). [4]

**Цель исследования:** отразить общие характеристики первичного билиарного холангита в мире, а также результаты собственного наблюдения на базе НИИ Кардиологии и внутренних болезней МЗ РК.

**Стратегия поиска:** Проведен поиск и анализ научных публикаций в базах данных и веб-ресурсах MEDLINE, UpToDate, Google Scholar, Cochrane, PubMed по ключевым словам (аутоиммунные заболевания печени, первичный билиарный холангит, первичный билиарный цирроз печени).

Из всех отобранных статей для последующего анализа было включено 62 источника, которые отвечают критериям включения и исключают дублирование или повтор информации. А также результаты собственного наблюдения на базе НИИ Кардиологии и внутренних болезней МЗРК в период с 2014 по апрель 2021г. (далее НИИ КВБ)

### Результаты и выводы:

1. ПБХ одно из наиболее значимых аутоиммунных заболеваний печени, которое встречается реже, чем вирусные гепатиты и жировая болезнь печени, однако в последние десятилетия констатируется неуклонный рост данного заболевания.

2. Эпидемиологическими особенностями ПБХ в мире является преимущественная распространенность у женщин. Ретроспективный анализ показал, что в 1990-х и начале 2000-х годов соотношение женщин: мужчин составляло 9:1. В условиях НИИ К и ВБ из 189 случаев 97,3% женщины (184), 2,7% мужчины (5). Средний возраст общей группы составил 53,2 лет.

3. В основе этиологии предполагается значение генетической предрасположенности, кишечной микробиоты, желчным кислотам и триггерам окружающей среды, таким как курение и инфекции мочеполовой системы.

4. Критериями для постановки диагноза являются 2 из 3 пунктов: 1. Повышение ферментов холестаза, 2. Обнаружение АМА и 3. Типичная гистология печени.

5. По данным собственного исследования, проведенным на базе НИИ КВБ из 189 зафиксированных случаев было верифицировано АМА позитивных - 82%(155), АМА негативный - 18% (34).

**Ключевые слова:** Первичный билиарный холангит, аутоиммунные холестатические заболевания печени.

### Abstract

## GENERAL CHARACTERISTICS OF PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS IN THE WORLD. LITERATURE REVIEW.

Aisulu E. Gainutdin<sup>1</sup>, Alexander V. Nersesov<sup>1, 2</sup>, Nazugum A. Ashimov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> JSC «S. D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University», Department of Gastroenterology, Almaty c., Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> JSC «Research Institute of Cardiology and Internal Diseases, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan», Almaty c., Republic of Kazakhstan.

**Background:** Primary biliary cholangitis (PBC, formerly known as primary biliary cirrhosis of the liver [54]) is one of the most significant diseases that is mainly verified in women. PBC is included in the group of autoimmune cholestatic liver diseases [37,3-5].

The overall prevalence and frequency of PBC remains low compared to other liver diseases. According to the organization for Organ Delivery and Transplantation, cases of PBC accounted for only 165 out of 8,250 liver transplants performed in 2018. [4,45]. The overall incidence of PBC has continued to grow since the 1980s. [4,5–8] PBC is considered a rare disease, mainly due to the small sample size and the lack of large long-term studies. Moreover, the recorded data on prevalence and morbidity often differed dramatically between studies and regions around the world (and even in different US states). [4]

**Aim:** to reflect the general characteristics of primary biliary cholangitis in the world, as well as the results of our own observation on the basis of the Research Institute of Cardiology and Internal Diseases of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan.

**Search strategy:** The search and analysis of scientific publications in the databases and web resources MEDLINE, UptoDate, Google Scholar, Cochrane, PubMed by keywords (autoimmune liver diseases, primary biliary cholangitis, primary biliary cirrhosis) was carried out.

Of all the selected articles, 62 sources were included for subsequent analysis, which meet the inclusion criteria and exclude duplication or repetition of information. As well as the results of our own observation on the basis of the Research Institute of Cardiology and Internal Diseases of the Ministry of Health in the period from 2014 to April 2021.

**Results:**

1. PBC is one of the most significant autoimmune liver diseases, which is less common than viral hepatitis and fatty liver disease, but in recent decades there has been a steady increase in this disease.

2. The epidemiological features of PBC in the world are the predominant prevalence in women. A retrospective analysis showed that in the 1990s and early 2000s, the ratio of women to men was 9:1. In the conditions of the Research Institute of K and WB, 97.3% of 189 cases were women (184), 2.7% were men (5). The average age of the general group was 53.2 years.

3. The etiology is based on the importance of genetic predisposition, intestinal microbiota, bile acids and environmental triggers, such as smoking and infections of the genitourinary system.

4. The criteria for making a diagnosis are 2 out of 3 points: 1. Increase of cholestasis enzymes, 2. Detection of AMA and 3. Typical liver histology.

5. According to our own research conducted on the basis of the Research Institute, out of 189 recorded cases, positive AMA was verified - 82%(155), negative AMA - 18% (34).

**Key words:** Primary biliary cholangitis, autoimmune cholestatic liver diseases.

Түйіндеме

## ӘЛЕМДЕГІ БІРІНШІ БИЛЛИАРДЫҚ ХОЛАНГИТТИҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ. ӘДЕБИ ШОЛУ.

**Айсұлу Е. Гайнутдин<sup>1</sup>, Александр В. Нерсесов<sup>1,2</sup>, Назугум А. Ашимова<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Қазақ ұлттық медициналық университеті КЕАҚ С.Д. Асфендияров», Гастроэнтерология кафедрасы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> «Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Кардиология және ішкі аурулар ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

**Кіріспе:** Біріншілік билиарлы холангит (ПБХ, бұрын бастапқы билиарлы цирроз [54] деп аталады) - ең маңызды аурулардың бірі, ол негізінен әйелдерде тексеріледі. PBC бауырдың аутоиммунды холестатикалық аурулар тобына жатады [37,3-5].

ПБХ жалпы таралуы мен жиілігі басқа бауыр ауруларымен салыстырғанда төмен болып қалады. Ұйымның органдарды жеткізу және трансплантациялау жөніндегі мәліметтеріне сәйкес, 2018 жылы жасалған 8,250 бауыр трансплантациясының 165-і ПБХ жағдайында болды. [4,45]. ПБХ жалпы аурушандығы 1980 жылдардан бері өсуді жалғастырды. [4,5–8] ПБХ сирек кездесетін ауру болып саналады, негізінен іріктеу көлемінің аздығына және ұзақ мерзімді үлкен зерттеулердің болмауына байланысты. Сонымен қатар, таралуы мен таралуы туралы мәліметтер әлемдегі зерттеулер мен аймақтар арасында (тіпті АҚШ -тың әр түрлі штаттарында) жиі күрт өзгерді. [4]

**Зерттеудің мақсаты:** әлемдегі бастапқы билиарлы холангиттің жалпы сипаттамасын, сондай -ақ Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Кардиология және ішкі аурулар ғылыми -зерттеу институты негізінде жүргізілген өз бақылау нәтижелерін көрсету.

**Іздеу стратегиясы:** MEDLINE, UptoDate, Google Scholar, Cochrane, PubMed кілт сөздер бойынша (аутоиммунды бауыр аурулары, біріншілік билиарлы холангит, біріншілік билиарлы цирроз) деректер қоры мен веб -ресурстардағы ғылыми жарияланымдарды іздеу және талдау жүргізілді.

Қосымша талдау үшін таңдалған барлық мақалалардың ішінен енгізу критерийлеріне сәйкес келетін және ақпараттың қайталануын немесе қайталануын болдырмайтын 62 дереккөз енгізілді. Сондай -ақ, 2014 жылдан 2021 жылдың сәуіріне дейінгі аралықта ҚР ҒЗИ Кардиология және ішкі аурулар негізінде жүргізілген жеке бақылау нәтижелері.

**Нәтижелер:**

1. ПБХ - бауырдың маңызды аутоиммунды ауруларының бірі, ол вирустық гепатит пен бауырдың майлы ауруларына қарағанда сирек кездеседі, бірақ соңғы онжылдықтарда бұл аурудың тұрақты өсуі байқалды.

2. Әйелдерде ПБХ әлемдегі эпидемиологиялық ерекшеліктері басым. Ретроспективті талдау көрсеткендей, 1990-шы және 2000-ші жылдардың басында әйел: еркек қатынасы 9: 1 болды. С және F3I жағдайында 189 жағдайдың ішінде 97,3% әйелдер (184), 2,7% ерлер (5). Жалпы топтың орташа жасы 53,2 жасты құрады.

3. Негізгі этиология генетикалық бейімділіктің, ішек микробиотасының, өт қышқылдарының және темекі шегу мен зәр шығару жолдарының инфекциялары сияқты экологиялық триггерлердің маңыздылығын болжайды.

4. Диагностика критерийлері 3 ұпайдың 2-сі: 1. Холестаз ферменттерінің жоғарылауы, 2. АМА-ның анықталуы және 3. Бауырдың типтік гистологиясы.

5. Ғылыми зерттеу институтының базасында жүргізілген жеке зерттеулеріміз бойынша, 189 тіркелген жағдайдың ішінде АМА позитивтілігі тексерілді - 82% (155), АМА теріс - 18% (34).

**Түйінді сөздер:** біріншілік билиарлы холангит, бауырдың аутоиммунды холестатикалық ауруы.

#### **Bibliographic citation:**

Гайнутдин А.Е., Нерсесов А.В., Ашимова Н.А. Общая характеристика первичного билиарного холангита в мире. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2021. 4(Т.23). С. 66-74. doi 10.34689/SH.2021.23.4.007

Gainutdin A.E., Nersesov A.V., Ashimov N.A. General characteristics of primary biliary cholangitis in the world. Literature review // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 4, pp. 66-74. doi 10.34689/SH.2021.23.4.007

Гайнутдин А.Е., Нерсесов А.В., Ашимова Н.А. Әлемдегі бірінші биллиардық холангиттің жалпы сипаттамасы. Әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2021. 4 (Т.23). Б.66-74. doi 10.34689/SH.2021.23.4.007

#### **Введение**

Первичный билиарный холангит (ПБХ, ранее известный как первичный билиарный цирроз печени [54]) является одним из наиболее значимых заболеваний, которое преимущественно верифицируется у женщин. ПБХ входит в группу аутоиммунных холестатических заболеваний печени [37,3-5].

Общая распространенность и частота ПБХ остается низкой по сравнению с другими заболеваниями печени. Согласно данным организации доставки и трансплантации органов, случаи ПБХ составляли только 165 из 8 250 трансплантаций печени, проведенных в 2018 году. [4,45]. Общий уровень заболеваемости ПБХ продолжает расти с 1980-х годов. [4,5–8] ПБХ считается редким заболеванием, в преимущественно из-за небольшого количества выборки и отсутствия крупных длительных исследований. Более того, зарегистрированные данные о распространенности и заболеваемости часто резко различаются между исследованиями и регионами по всему миру (и даже в разных штатах США). [4]

**Цель исследования:** является отразить общие характеристики первичного билиарного холангита в мире, а также результаты собственных наблюдений на базе НИИ КВБ.

**Стратегия поиска:** Проведен поиск и анализ научных публикаций в базах данных и веб-ресурсах MEDLINE, UptoDate, Google Scholar, Cochrane, PubMed по ключевым словам (аутоиммунные заболевания печени, первичный билиарный холангит, первичный билиарный цирроз печени).

Из всех отобранных статей для последующего анализа было включено 62 источника, которые отвечают критериям включения и исключают дублирование или повтор информации. А также результаты собственного наблюдения на базе НИИ Кардиологии и внутренних болезней МЗ РК в период с 2014 по апрель 2021г. (далее НИИ КВБ)

**Результаты работы и их обсуждение:** Первичный билиарный холангит (ПБХ), который до 2016 года официально назывался первичным билиарным

циррозом, является хроническим холестатическим заболеванием печени. ПБХ относится к редким заболеваниям печени. Первый пациент с симптомами, напоминающими ПБХ был описан в литературе в 1851 г. [54], и тогда был введен термин «первичный билиарный цирроз»

В статье, опубликованной в 1949 году учеными *Дофини и Синклер* впервые был описан пациент с симптомами ПБХ [3]: с желтухой, асцитом и кровотечением из варикозно расширенных вен. Таким образом определение «первичный билиарный цирроз» было верным. Однако использование биохимических и иммунологических тестов в клинических условиях позволило диагностировать ПБХ на ранних стадиях. А введение в качестве первой линии терапии урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) существенно снизило прогрессирование заболевания до цирроза.

Значительно отражает динамику улучшения диагностики то, что в 1980-х годах половина пациентов с диагнозом ПБЦ имела один или несколько симптомов, а уже в 2000 г в Японии у 75–80% пациентов не было никаких симптомов при постановке диагноза. Серьезный разрыв между проявлением заболевания и его неверным названием расширился. Термин «цирроз» стал не только некорректным, но и самым настоящим клеймом для пациентов.

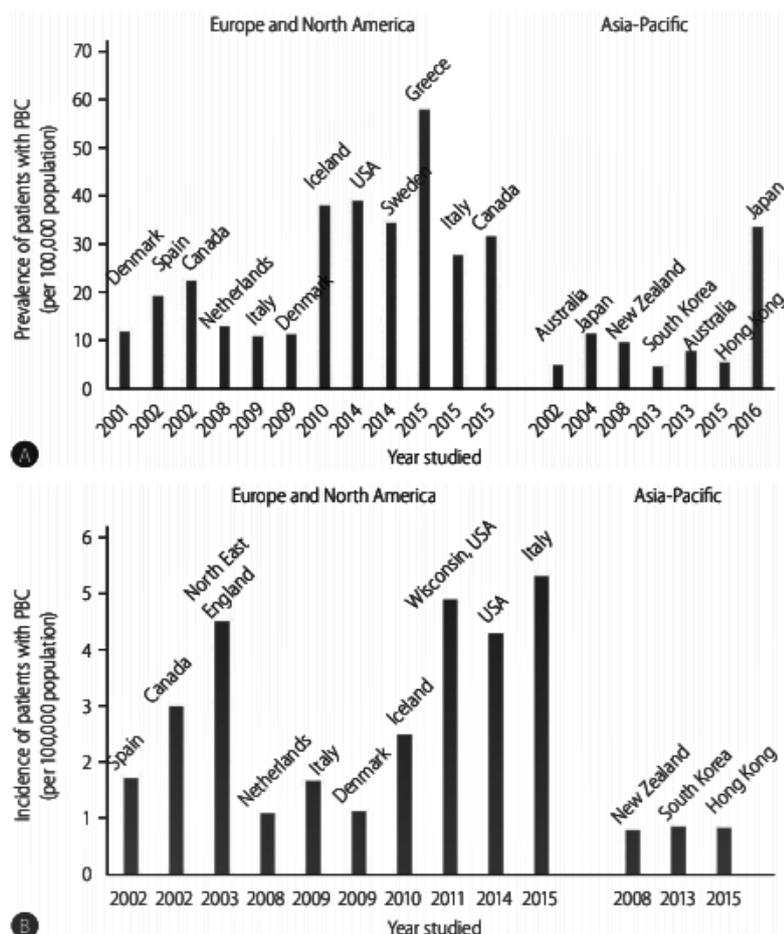
В связи с этим было неоднократно рассмотрено и принято решение об изменении названия номенклатуры заболевания с цирроза на холангит [5,45-46]. Европейская Ассоциация (EASL), Азиатско-Тихоокеанская ассоциация по изучению печени (APASL) также официально одобрили это решение, и в настоящее время во всех официальных журналах используется новая номенклатура «первичный билиарный холангит».[59]

#### **Эпидемиология.**

Общая распространенность и частота ПБХ остается низкой по сравнению с другими заболеваниями печени. Согласно данным организации доставки и трансплантации органов, случаи ПБХ составляли только 165 из 8 250 трансплантаций печени, проведенных в 2018 году. [45-46]. Общий уровень

заболеваемости ПБХ продолжает расти с 1980-х годов. [45,46,19,11,37] ПБХ считается редким заболеванием, в преимущественно из-за небольшого количества выборки и отсутствия крупных длительных

исследований. Более того, зарегистрированные данные о распространенности и заболеваемости часто резко различались между исследованиями и регионами по всему миру (и даже в разных штатах США).



**Рисунок 1. Эпидемиологическая картина в разных странах. [3]**

Pic.1 Epidemiological data of PBC in different geographical regions [Atsushi Tanaka, Current understanding of primary biliary cholangitis. Clinical and molecular hepatology. doi.org/10.3350/cmh.2020.0028 Review 2020 Dec 3]

Распространенность и частота ПБХ значительно различаются во всем мире (Рис 1.) [3]. Это несоответствие может быть объяснено эпидемиологическими различиями между регионами или периодами исследования, различиями в дизайне исследований для выявления или установления случаев заболевания или различиями в диагностике ПБХ. Стоит отметить, что осведомленность о ПБХ все еще неудовлетворительна в некоторых странах Африки и Азии, где эпидемиологические исследования немногочисленны, а размер выборки в некоторых исследованиях очень мал. Эпидемиологические исследования, проведенные в Гонконге и Южной Корее отражают, что ПБХ считается в Азиатско-Тихоокеанском регионе редким заболеванием, а его распространенность и заболеваемость ниже, чем в других регионах [17].

Исследование, проведенное в Японии в 2016 году наоборот, показало, что точечная распространенность ПБХ составляла 33,8 на 100 000 населения Японии [57], что было сопоставимо с показателями в США, Канаде и некоторых странах Европы.

В недавнем обзоре из Южной Кореи «редкое заболевание» определялось либо по

распространенности (1500–2 500 на 100 000 населения), либо по количеству пациентов (<20 000). [17,25] Согласно этому определению, ПБХ - редкое заболевание, но, стоит отметить существует большая разница в распространенности между Японией и Южной Кореей или Гонконгом [17].

Исследование, проведенное в США в течении 12 лет увеличение распространенности более чем на 72% среди женщин (с 33,5 до 57,8 на 100 000 человек) и более чем на 114% среди мужчин (с 7,7 до 15,4 на 100000 человек) в течение 12-летнего периода. Исследования в Европе и Азии также уже с прошлого десятилетия начали фиксировать стабильный рост ПБХ [57,25,33,27,31].

Одна из отличительных черт ПБХ - распространенность у женщин. Ретроспективный анализ показал, что в 1990-х и начале 2000-х годов соотношение женщин: мужчин составляло 9:1 [53, 42].

Доминирование распространенности среди женщин все еще четко наблюдается и на сегодняшний день, однако выражено. Соотношение женщин и мужчин было менее 5: 1 в самых последних эпидемиологических исследованиях и даже 2,1: 1,19. Остается до конца не

ясной причиной увеличения распространенности заболевания среди мужчин, но вероятно это усовершенствование диагностики (2,24).

По данным НИИ КВБ, являющимся Республиканским центром гастроэнтерологии и гепатологии, в период с 2014 по апрель 2021 г. общее количество

случаев госпитализаций пациентов с диагнозом «Первичный билиарный холангит» составило 189.

В динамике виден неуклонный рост количества новых случаев пациентов с ПБХ. Так, в 2014 зафиксировано 12 пациентов, а только на апрель 2021 их количество увеличилось до 38. (Рис 2).

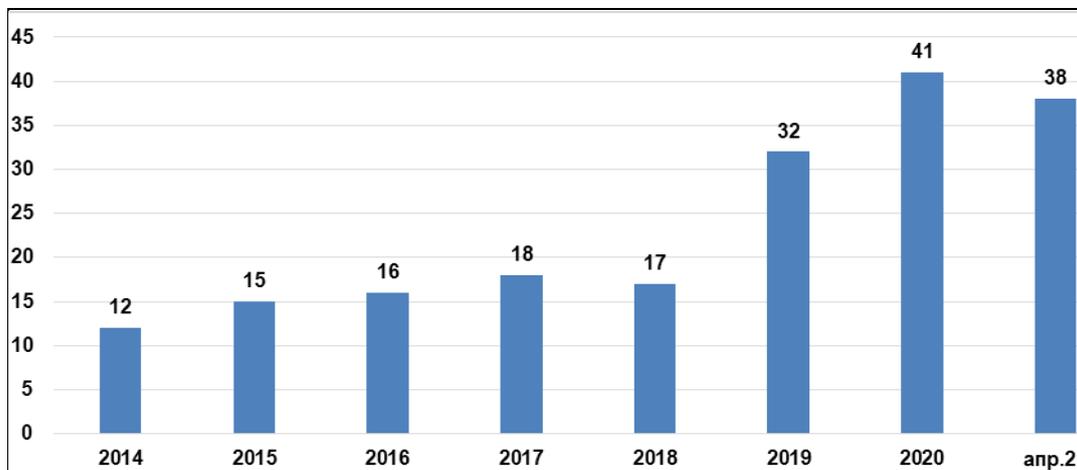


Рисунок 2. Количество зафиксированных случаев ПБХ

Pic.2 Number of reported cases of PBC

Из 189 случаев 184 - женщины (97,3%), 5 - мужчины (2,7%). Средний возраст общей группы составил 53,2 года.

#### Этиология ПБХ.

##### Генетическая предрасположенность

Накапливающиеся данные также свидетельствуют о том, что комбинация генетической предрасположенности и факторов окружающей среды играют наиболее значимую роль в нарушении толерантности. Считается, что генетическая предрасположенность является основным фактором, способствующим развитию ПБХ. [58]

Недавнее исследование в Исландии, в котором использовались преимущества уникальная местная генеалогическая база данных, продемонстрировавшая, что семейный риск ПБХ присутствует не только у родственников первой линии родства, но также у родственников второй и третьей пациентов с ПБХ, с повышенным отношением относительного риска (ОР) [43].

Кроме того, повышенный риск ПБХ имеет тенденцию к значимости даже у родственников четвертой и пятой степени родства с RR 1,66 (1,00–3,02) и 1,42 (0,99–2,20) соответственно. Эти данные ясно подчеркивают важность генетического риска в патогенезе ПБХ. Недавний анализ геномных ассоциаций (GWAS) из Северной Америки, европейских стран, Японии и Китая выявил другие аллели HLA, которые тесно связаны с восприимчивостью к ПБХ, и выявил более 40 аллелей, не относящихся к HLA, которые способствуют восприимчивости к ПБХ. [2,38,47,44,35,48,53,21,13,62,28,60] Хотя аллели риска различаются между исследованиями и популяциями, они в первую очередь относятся к генам и путям, участвующим в презентации антигена и продукции интерлейкина (IL) -12 (IRF5, SOCS1, TNFAIP3, NF- $\kappa$ B и IL-12A), активации Т-клеток и выработке интерферона (IFN) –  $\gamma$  (TNFSF15, IL12R,

TYK2, STAT4, SOCS1, NF- $\kappa$ B и TNFAIP3), а также активация В-клеток и выработка иммуноглобулинов (POU2AF1, SPIB, PRKCB, IKZF3 и ARID3A). Предполагается что иммунные связи играют особую роль в патогенезе ПБХ.

##### Нарушение толерантности к аутоантигенам

Этиология ПБХ до сих пор остается неизвестной. Предполагается что манифестацию заболевания вызывает аутоиммунное воздействие на билиарные эпителиальные клетки (БЭК). Наличие антимитохондриальных антител (АМА), определяется у 90–95% пациентов с ПБХ [56,42]. АМА не являются простыми серологическими маркерами для диагностики, а прямо влияют на иммунопатологию ПБХ. АМА распознают группу ферментов, расположенных во внутренней мембране митохондрий, названную комплексом 2-оксокислот дегидрогеназа (2-OADC), которая включает субъединицу E2 комплекс пируватдегидрогеназы (PDC-E2), разветвленную цепь 2-OADC E2 субъединица (BCOADC-E2), субъединица E2 комплекса дегидрогеназы 2-оксоглутаровой кислоты (OGDC-E2) и дигидролипоамиддегидрогеназа-связывающий белок (E3BP). [58] АМА и аутореактивные CD4 + и CD8 + Т-клеточные эпитопы ограничены общей пептидной последовательностью внутреннего липоильного домена PDC-E2 человека. [43] БЭК и гепатоциты пациентов с ПБХ экспрессируют большое количество молекул лейкоцитарного антигена человека (HLA) классов I и II [23,51]. Представление клеток, и взаимодействие БЭК и Т-клеток может до объяснять потерю желчных протоков. Молекулы адгезии, цитокины и хемокины экспрессируются БЭК. А также БЭК задействуют мононуклеарные клетки в желчных путях печени. Наилучшим примером является фракталкин (CX3CL1), хемокин, обладающий как хемоаттрактантной, так и клеточно-адгезивной функциями. [23] Преобладание Т-хелперных цитокинов 1-го типа и

липополисахарид в микросреде поврежденных желчных протоков вызывают повышенную регуляцию экспрессии фракталкина в БЭК с последующим хемоаттрагированием мононуклеарных клеток, а также экспрессирующий его рецептор (CX3CR1), включая CD4 + и CD8 + Т-клетки. [51,49] Уровни фракталкина в сыворотке при ПБХ высоки у пациентов с выраженной активностью холангита (ХА) на ранних стадиях и снижаются в ответ на лечение. [20]

PDC-E2 - это белок, расположенный почти во всех ядродержащих клетках в организме человека, и остается неясным, почему аутореактивные Т-клетки, специфичные для PDC-E2, вызывают цитотоксичность только в отношении БЭК клеток в печени. В связи с этим ПБХ рецидивирует даже после трансплантации печени (ТП), что указывает на то, что иммунопатологическая чувствительность БЭК при ПБХ не является специфической для главного комплекса гистосовместимости (МНС), а является общей чертой, присущей аутологичным БЭК. Гипотеза, разрешающая эту загадку, заключается в том, что внутрипеченочные БЭК человека могут поддерживать иммунологически неповрежденный PDC-E2 в апоптотических пузырьках (аптопах) во время апоптоза. [51,20] К значительным нарушениям производства воспалительных цитокинов может привести апоптоз, БЭК, макрофаги от пациентов с АМА позитивным ПБХ. [32]

#### *Провоцирующие факторы окружающей среды*

В качестве триггеров окружающей среды крупномасштабные исследования случай-контроль неизменно обнаруживали связь между курением табачных изделий и инфекциями мочевыводящих путей с ПБХ. [12,14,18,22]

Бактериальная инфекция может влиять на этиологию ПБХ, потому что PDC-E2 имеет молекулярную имитацию между человеческими PDC-E2 и *Escherichia coli* (*E. coli*) PDC-E2, и, таким образом, инфекция *E. coli* может вызвать нарушение иммунологической толерантности к PDC-E2 человека. Исследования случай-контроль также показывают, что модификация PDC-E2 ксенобиотиками с помощью химических веществ, которые в изобилии присутствуют в повседневной жизни, таких как косметические изделия, краски для волос и лак для ногтей, играет роль в генерировании иммуногенных неоантигенов и нарушении толерантности при ПБХ. [14,18,22,1,2,38,47,44]

#### **Микробиота и желчные кислоты**

Раннее воздействие окружающей среды может повлиять на развитие микробиома. Распространенность ПБХ в западных странах в Северном полушарии подтверждает важность кишечного микробиома и диеты. [22] Питание - это основной внешний фактор, который влияет на микробиом кишечника. [48] Однозначно, что не все бактерии одинаково чувствительны к желчным кислотам [53], в случае *E. coli* и *Helicobacter spp.* быть особенно стойким. Желчные кислоты действуют как сигнальные молекулы, участвующие в метаболизме липидов глюкозы. К основным желчным кислотам у людей относятся холевая и хенодоксихолева кислоты, которые синтезируются в печени. [21] Желчные кислоты обладают рядом других

эффектов, которые поддерживают здоровье ткани печени, включая регуляцию толерантности к глюкозе и чувствительности к инсулину. Желчные кислоты индуцируют продукцию белка-1с, который связывает регуляторный элемент стерола, а он в свою очередь регулирует биосинтез холестерина и регулирует экспрессию генов липогенеза, таких как глицерин-3-фосфатацилтрансфераза, ацетил-КоА-карбоксилаза и синтаза жирных кислот, тем самым обеспечивая защиту от гиперлипидемии. [13] Помимо своего воздействия на гомеостаз печени, желчные кислоты могут изменять микробиом и регенерацию печени и, таким образом, играют роль в патогенезе ПБХ. [62] Хронический холестаз, наблюдаемый при ПБХ, который возникает в результате воздействия на микробиоту желчных кислот, в свою очередь, может привести к aberrантной экспрессии переносчиков желчных кислот и ядерных рецепторов, которые может, в свою очередь, вызывать повреждение печени, что приводит к порочному кругу хронического повреждения печени с желчными кислотами в качестве решающего фактора. [28] Роль желчных кислот и солей желчных кислот в патогенезе ПБХ крайне важна, и на нее влияют ряд взаимодействующих механизмов.

#### **Диагностика**

Диагноз ПБХ выставляется при соблюдении 2 или 3 следующих пунктов:

- 1) постоянное повышение холестатических ферментов,
- 2) обнаружение АМА и
- 3) типичная гистология печени [3,60, 29, 61].

Из-за очень высокой чувствительности и специфичности АМА в диагностике ПБХ, обнаруживаемая АМА и повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) являются достаточными для диагностики ПБХ, а биопсия печени во многих случаях не является обязательной. Тем не менее, поскольку гистопатологическая стадия на исходном уровне является независимым прогностическим маркером выживаемости, как продемонстрировало недавнее крупномасштабное ретроспективное исследование [39], биопсия печени рекомендуется для прогнозирования долгосрочного исхода, но не является необходимой для постановки диагноза. Гистологическое исследование требуется в атипичных случаях, в том числе при подозрительном АМА-отрицательном ПБХ и при сочетании аутоиммунного гепатита с ПБХ. В клинических условиях АМА часто определяется с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) или иммунофлуоресценции. Было идентифицировано как минимум девять подтипов АМА, и четыре из них (M2, M4, M8 и M9), которые связаны с ПБХ. [26] Поскольку антитела к M2 было направлено на 2-OADC, а наиболее специфичные антитела к ПБХ, подтип M2 АМА (АМА-M2) в настоящее время используется в качестве АМА в повседневной клинической практике.

В ELISA в качестве антигена использовали комбинацию трех рекомбинантных митохондриальных белков (PDC-E2, BCOADC-E2 и OGDC-E2). Титр АМА не связан с прогрессированием заболевания или клиническим течением пациента. АМА иногда выявляются менее чем у 1% здоровых людей с

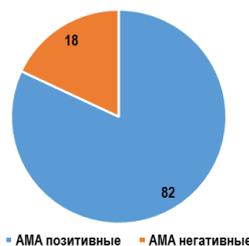
нормальными результатами анализа печени. [50,36] Лица, с положительным результатом на АМА, подвергаются более высокому риску развития ПБХ и требуют тщательного наблюдения, хотя риск, по-видимому, невысок, как считалось ранее. Крупномасштабное когортное исследование во Франции продемонстрировало, что распространенность АМА-положительных пациентов без доказательств ПБХ составляла 16,1 на 100000 населения, а у каждого шестого пациента с АМА-положительностью и нормальным уровнем ЩФ развился ПБХ в течение 5 лет. [37,15]

И наоборот, а недавнее исследование, проведенное в Китае, продемонстрировало, что более чем у 80% пациентов с АМА без повышения уровня ЩФ также развиваются гистологические характеристики ПБХ, что позволяет предположить наличие недиагностированных пациентов с ПБХ среди пациентов с нормальным уровнем ЩФ и положительным уровнем АМА [55]. Среди нескольких антиядерных антител sp100 и gp210 часто обнаруживаются в сыворотке крови пациентов с ПБХ и, таким образом, помогают диагностировать пациентов с вероятным ПБХ, но неопределяемым положительным АМА. Комбинация трех митохондриальных антигенов, sp100 и gp210 («скрининг ПБХ») имела чувствительность 83,8% и специфичность 94,7% для диагностики ПБХ и считалась подходящей в качестве скринингового теста первой линии. [30]

Существуют данные о схожести молекул митохондриальных антител и sp100 / gp210. [52] Обнаружение gp210 может быть связано с прогрессированием заболевания у пациентов, получавших УДХК, [49] но это требует дальнейшего наблюдения. Гистологически патология ПБХ локализуется исключительно в внутрипеченочных желчных протоках мелкого калибра. Характерными признаками являются плотная инфильтрация мононуклеарными клетками вокруг мелких внутрипеченочных желчных протоков (междольковые желчные протоки), названная хроническим негнойным деструктивным холангитом (CNSDC), и образование гранул. Со временем из печени исчезают мелкие внутрипеченочные желчные протоки, и постепенно развиваются хронические холестатические признаки. Активность гепатита и повышение холестатических показателей способствуют прогрессирующему гепатоцеллюлярному повреждению и фиброзу, что приводит к циррозу печени и печеночной недостаточности.

Классификации Scheuer [34] или Ludwig et al. [40] долгое время использовались в качестве системы классификации для гистологического определения стадии патологии ПБХ. По классификации Шойера, поражение желчных протоков (CNSDC), пролиферация протоков, рубцевание и узловый цирроз печени являются репрезентативными признаками стадий 1, 2, 3 и 4 соответственно. Однако, как описано в первоначальном отчете Шойера, результаты этих этапов в значительной степени частично совпадают; CNSDC может наблюдаться даже в печени при узловом циррозе. Кроме того, патология ПБХ не всегда равномерно распределяется в печени; следовательно,

при определении стадий с помощью этих систем может возникнуть ошибка выборки.



■ АМА положительные ■ АМА отрицательные

**Рисунок 3. Иммунологический статус 189 пациентов с ПБХ в НИИ К и ВБ 2014 – апрель 2021 гг.**

Fig. 3 Immunological status of 189 patients with PBC at Research Institute 2014 - April 2021)

#### Выводы:

1. ПБХ одно из наиболее значимых аутоиммунных заболеваний печени, которое встречается реже, чем вирусные гепатиты и жировая болезнь печени, однако в последние десятилетия констатируется неуклонный рост данного заболевания.

2. Эпидемиологическими особенностями ПБХ в мире является преимущественная распространенность у женщин. Ретроспективный анализ показал, что в 1990-х и начале 2000-х годов соотношение женщин: мужчин составляло 9:1. В условиях НИИ К и ВБ из 189 случаев 97,3% женщины (184), 2,7% мужчины (5). Средний возраст общей группы составил 53,2 лет.

3. В основе этиологии предполагается значение генетической предрасположенности, кишечной микробиоты, желчным кислотам и триггерам окружающей среды, таким как курение и инфекции мочеполовой системы.

4. Критериями для постановки диагноза являются 2 из 3 пунктов: 1. Повышение ферментов холестаза, 2. Обнаружение АМА и 3. Типичная гистология печени.

5. По данным собственного исследования, проведенном на базе НИИ КВБ из 189 зафиксированных случаев было верифицировано АМА положительных - 82%(155), АМА отрицательных- 18% (34).

**Вклад авторов.** Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

**Конфликт интересов** - не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрение другими издательствами.

**Финансирование** - При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представителями.

#### Литература:

1. Ala A., Stanca C.M., Bu-Ghanim M., Ahmado I., Branch A.D., Schiano T.D., et al. Increased prevalence of primary biliary cirrhosis near superfund toxic waste sites. *Hepatology* 2006;43:525-531.

2. Amano K., Leung P.S., Rieger R., Quan C., Wang X. et al. Chemical xenobiotics and mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis: identification of antibodies against a common environmental, cosmetic, and food additive, 2-octynoic acid. *J Immunol* 2005;174:5874-5883.

3. Atsushi Tanaka. Current understanding of primary biliary cholangitis. *Clinical and molecular hepatology*. doi.org/10.3350/cmh.2020.0028 Review 2020 Dec 3

4. *Beuers U., Gershwin M.E., Gish R.G., Invernizzi P., Jones D.E., Lindor K., et al.* Changing nomenclature for PBC: from 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Dig Liver Dis* 2015;47:924-926.
5. *Beuers U., Gershwin M.E., Gish R.G., Invernizzi P., Jones D.E., Lindor K., et al.* Changing nomenclature for PBC: from 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1536-1538.
6. *Beuers U., Gershwin M.E., Gish R.G., Invernizzi P., Jones D.E., Lindor K., et al.* Changing nomenclature for PBC: from 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1867-1869.
7. *Beuers U., Gershwin M.E., Gish R.G., Invernizzi P., Jones D.E., Lindor K., et al.* Changing nomenclature for PBC: from 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *J Hepatol* 2015;63:1285-1287.
8. *Beuers U., Gershwin M.E., Gish R.G., Invernizzi P., Jones D.E., Lindor K., et al.* Changing nomenclature for PBC: from 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Gastroenterology* 2015;149:1627-1629.
9. *Beuers U., Gershwin M.E., Gish R.G., Invernizzi P., Jones D.E., et al.* Changing nomenclature for PBC: from 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Gut* 2015;64:1671-1672.
10. *Beuers U., Gershwin M.E., Gish R.G., Invernizzi P., Jones D.E., Lindor K., et al.* Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Hepatology* 2015;62:1620-162
11. *Boonstra K., Kunst A.E., Stadhouders P.H., Tuynman H.A., Poen A.C., van Nieuwkerk K.M., et al.* Rising incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis: a large population-based study. *Liver Int* 2014;34:e31-e38. doi: 10.1111/liv.12434.
12. *Burroughs A.K., Rosenstein I.J., Epstein O., Hamilton-Miller J.M., Brumfitt W., Sherlock S.* Bacteriuria and primary biliary cirrhosis. *Gut* 1984;25:133-137.
13. *Chen M.L., Takeda K., Sundrud M.S.* Emerging roles of bile acids in mucosal immunity and inflammation. *Mucosal Immunol* 2019;12: 851-861
14. *Corpechot C., Chrétien Y., Chazouillères O., Poupon R.* Demographic, lifestyle, medical and familial factors associated with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:162-169.
15. *Dahlqvist G., Gaouar F., Carrat F., Meurisse S., Chazouillères O., Poupon R., et al.* Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2017;65:152-163
16. *Dauphinee J.A., Sinclair J.C.* Primary biliary cirrhosis. *Can Med Assoc J* 1949;61:1-6
17. *Galoosian A., Hanlon C., Zhang J., Holt E.W., Yimam K.K.* Clinical updates in primary biliary cholangitis: Trends, epidemiology, diagnostics, and new therapeutic approaches. *J Clin Transl Hepatol* 2020;8(1):49-60. doi: 10.14218/JCTH.2019.00049.
18. *Gershwin M.E., Selmi C., Worman H.J., Gold E.B., Watnik M., Utts J., et al.* Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology* 2005;42:1194-1202.
19. *Hamlyn A.N., Macklon A.F., James O.* Primary biliary cirrhosis: geographical clustering and symptomatic onset seasonality. *Gut* 1983;24:940-945. doi: 10.1136/gut.24.10.940.
20. *Harada K., Kakuda Y., Nakamura M., Shimoda S., Nakanuma Y.* Clinicopathological significance of serum fractalkine in primary biliary 16 <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0028> <http://www.e-cmh.org> 2020 Dec 3. [Epub ahead of print]
21. *Hofmann A.F., Hagey L.R., Krasowski M.D.* Bile salts of vertebrates: structural variation and possible evolutionary significance. *J Lipid Res* 2010;51:226-246.
22. *Howel D., Fischbacher C.M., Bhopal R.S., Gray J., Metcalf J.V., James O.F.* An exploratory population-based case-control study of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000;31:1055-1060
23. *Imai T., Hieshima K., Haskell C., Baba M., Nagira M., Nishimura M., et al.* Identification and molecular characterization of fractalkine receptor CX3CR1, which mediates both leukocyte migration and adhesion. *Cell* 1997; 91:521-530.
24. *Isse K., Harada K., Zen Y., Kamihira T., Shimoda S., Harada M., et al.* Fractalkine and CX3CR1 are involved in the recruitment of intraepithelial lymphocytes of intrahepatic bile ducts. *Hepatology* 2005; 41:506-516.
25. *Jeong S.H.* Current epidemiology and clinical characteristics of autoimmune liver diseases in South Korea. *Clin Mol Hepatol* 2018;24: 10-19
26. *Joshi S., Cauch-Dudek K., Heathcote E.J., Lindor K., Jorgensen R., Klein R.* Antimitochondrial antibody profiles: are they valid prognostic indicators in primary biliary cirrhosis? *Am J Gastroenterol* 2002;97:999-1002.
27. *Kim K.A., Ki M., Choi H.Y., Kim B.H., Jang E.S., Jeong S.H.* Population-based epidemiology of primary biliary cirrhosis in South Korea. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43: 154-162. doi: 10.1111/apt.13448.
28. *Li Y., Tang R., Leung P.S.C., Gershwin M.E.* Bile acids and intestinal microbiota in autoimmune cholestatic liver diseases. *Autoimmun Rev* 2017;16:885-896.
29. *Lindor K.D., Bowlus C.L., Boyer J., Levy C., Mayo M.* Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2019;69: 394-419.
30. *Liu H., Norman G.L., Shums Z., Worman H.J., Krawitt E.L., Bizzaro N., et al.* PBC screen: an IgG/IgA dual isotype ELISA detecting multiple mitochondrial and nuclear autoantibodies specific for primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 2010;35:436-442.
31. *Lleo A., Jepsen P., Morenghi E., Carbone M., Moroni L., Battezzati P.M., et al.* Evolving trends in female to male incidence and male mortality of primary biliary cholangitis. *Sci Rep* 2016;6:25906. doi: 10.1038/srep25906.
32. *Lleo A., Bowlus C.L., Yang G.X., Invernizzi P., Podda M., Van de Water J., et al.* Biliary apoptoses and anti-mitochondrial antibodies activate innate immune responses in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2010; 52:987-998
33. *Lu M., Li J., Haller I.V., Romanelli R.J., VanWormer J.J., Rodriguez C.V., et al.* Factors associated with prevalence and treatment of primary biliary cholangitis in United States health systems. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16:1333- 1341.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2017.10.018.
34. *Ludwig J., Dickson E.R., McDonald G.S.* Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1978;379:103-112.

35. Ma H.D., Zhao Z.B., Ma W.T., Liu Q.Z., Gao C.Y., Li L., et al. Gut microbiota translocation promotes autoimmune cholangitis. *J Autoimmun* 2018;95:47-57
36. Mattalia A., Quaranta S., Leung P.S., Bauducci M., Van de Water J., Calvo P.L., et al. Characterization of antimicrobial antibodies in health adults. *Hepatology* 1998;27:656-661.
37. McNally R.J., James P.W., Ducker S., Norman P.D., James O.F. No rise in incidence but geographical heterogeneity in the occurrence of primary biliary cirrhosis in North East England. *Am J Epidemiol* 2014;179:492-498. doi: 10.1093/aje/kwt308
38. McNally R.J., James P.W., Ducker S., Norman P.D., James O.F. No rise in incidence but geographical heterogeneity in the occurrence of primary biliary cirrhosis in North East England. *Am J Epidemiol* 2014;179:492-498.
39. Murillo Perez C.F., Hirschfield G.M., Corpechot C., Floreani A., Mayo M.J., van der Meer A., et al. Fibrosis stage is an independent predictor of outcome in primary biliary cholangitis despite biochemical treatment response. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:1127-1136
40. Nakanuma Y., Zen Y., Harada K., Sasaki M., Nonomura A., Uehara T., et al. Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: interobserver agreement. *Pathol Int* 2010;60:167-174.
41. Nakamura M., Kondo H., Mori T., Komori A., Matsuyama M., Ito M., et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007;45:118-127.
42. Neuberger J., Lombard M., Galbraith R. Primary biliary cirrhosis. *Gut* 1991; Suppl :S73-S78.
43. Órnólfsson K.T., Ólafsson S., Bergmann O.M., Gershwin M.E., Björnsson E.S. Using the Icelandic genealogical database to define the familial risk of primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2018; 68:166-171.
44. Rieger R., Leung P.S., Jeddloh M.R., Kurth M.J., Nantz M.H., Lam K.S., et al. Identification of 2-nonyl acid, a cosmetic component, as a potential trigger of primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 2006;27:7-16.
45. Podda M., Selmi C., Lleo A., Moroni L., Invernizzi P. The limitations and hidden gems of the epidemiology of primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 2013; 46:81-87. doi: 10.1016/j.jaut.2013.06.015.
46. Poordad F. Diagnosis, treatment, and monitoring of patients with primary biliary cholangitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2016;12:561-564.
47. Prince M.I., Chetwynd A., Diggle P., Jamer M., Metcalf J.V., James O.F. The geographical distribution of primary biliary cirrhosis in a well defined cohort. *Hepatology* 2001;34:1083-1088.
48. Ryan P.M., Stanton C., Caplice N.M. Bile acids at the cross-roads of gut microbiome-host cardiometabolic interactions. *Diabetol Metab Syndr* 2017;9:102
49. Scheuer P. Primary biliary cirrhosis. *Proc R Soc Med* 1967;60:1257- 1260.
50. Shibata M., Onozuka Y., Morizane T., Koizumi H., Kawaguchi N., Miyakawa H., et al. Prevalence of antimicrobial antibody in Japanese corporate workers in Kanagawa prefecture. *J Gastroenterol* 2004;39:255-2
51. Shimoda S., Harada K., Niino H., Taketomi A., Maehara Y., Tsuneyama K., et al. CX3CL1 (fractalkine): a signpost for biliary inflammation in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2010;51: 567-575.
52. Shimoda S., Nakamura M., Ishibashi H., Kawano A., Kamihira T., Sakamoto N., et al. Molecular mimicry of mitochondrial and nuclear autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2003;124:1915-1925.
53. Staley C., Weingarden A.R., Khoruts A., Sadowsky M.J. Interaction of gut microbiota with bile acid metabolism and its influence on disease states. *Appl Microbiol Biotechnol* 2017;101:47-64.
54. Sylvestre P.B., Batts K.P., Burgart L.J., Poterucha J.J., Wiesner R.H. Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation: Histologic estimate of incidence and natural history. *Liver Transpl* 2003;9:1086-1093. doi: 10.1053/jlts.2003.50213
55. Sun C., Xiao X., Yan L., Sheng L., Wang Q., Jiang P., et al. Histologically proven AMA positive primary biliary cholangitis but normal serum alkaline phosphatase: is alkaline phosphatase truly a surrogate marker? *J Autoimmun* 2019;99:33-38.
56. Talwalkar J., Lindor K. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2003;362:53- 61.
57. Tanaka A., Mori M., Matsumoto K., Ohira H., Tazuma S., Takikawa H. Increase trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan. *Hepatol Res* 2019;49:881-889.
58. Tanaka A., Leung P.S.C., Gershwin M.E. The genetics of primary biliary cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2019; 35:93-98.
59. Tanaka A., Ma X., Yokosuka O., Weltman M., You H., Amarapurkar D.N., et al. Autoimmune liver diseases in the Asia-Pacific region: proceedings of APASL symposium on AIH and PBC 2016. *Hepatol Int* 2016;10:909-915.
60. Tang R., Wei Y., Li Y., Chen W., Chen H., Wang Q., et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy. *Gut* 2018; 67:534-541
61. Working Subgroup for Clinical Practice Guidelines for Primary Biliary Cirrhosis. Guidelines for the management of primary biliary cirrhosis: the intractable hepatobiliary disease study group supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. *Hepatol Res* 2014;44 Suppl S1:71-90
62. Yang H., Duan Z. Bile acids and the potential role in primary biliary cirrhosis. *Digestion* 2016; 94:145-153

**Контактная информация:**

**Гайнутдин Айсулу** – кафедра гастроэнтерологии, «КАЗНМУ им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул. Толе би, 94;

**Моб. телефон:** +7 (747) 3387471

**Почта:** aisulu\_gainutdin@mail.ru