

Первичный билиарный цирроз

Работа выполнена студентами 501

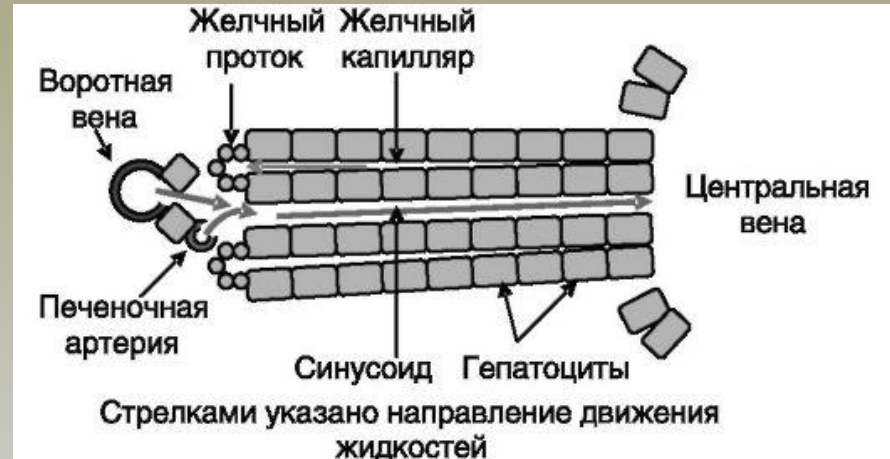
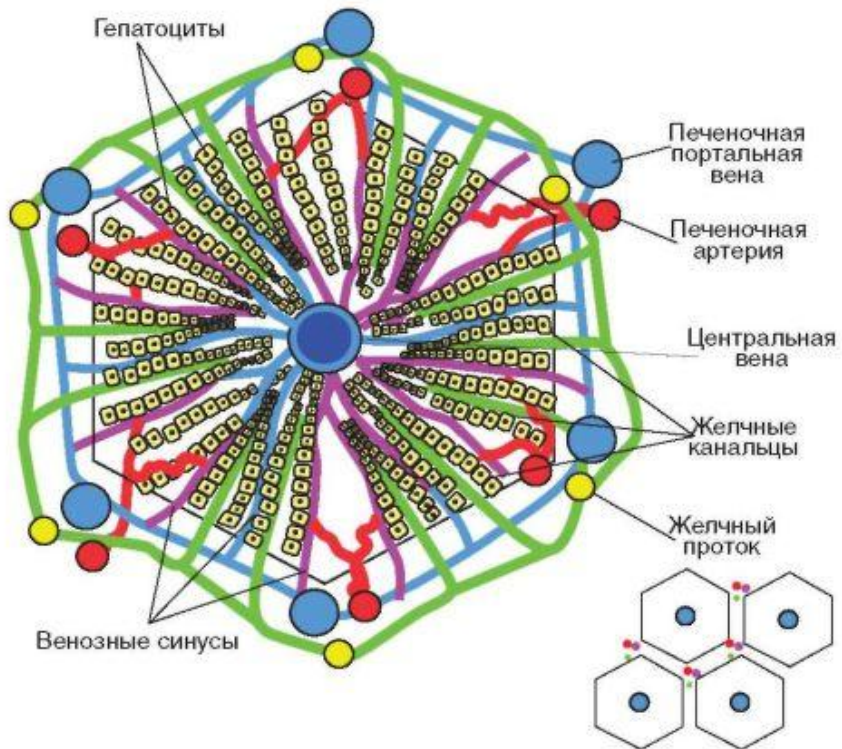
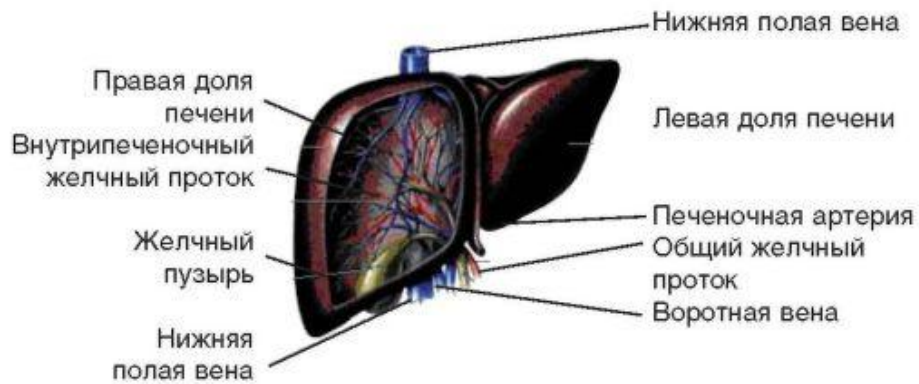
«А» группы:

Никитиным О.И.

Гарри Д.Д.

Преподаватель: к.м.н.,
доцент кафедры
госпитальной терапии
№2 Косюра Светлана
Дмитриевна.

- **Первичный билиарный цирроз печени** (синоним: *хронический деструктивный негнойный холангит*)- хроническое, прогрессирующее заболевание печени, характеризующееся аутоиммунным поражением мелких и средних внутрипеченочных желчных протоков с последующей их деструкцией и фиброзом.



Эпидемиология

- ПБЦ в подавляющем большинстве случаев(половое соотношение 9:1) встречается у женщин среднего возраста.
- Распространенность ПБЦ в Северной Европе и США составляет 25-42 чел на 100 000 населения или 80-90 чел на 100 000 женщин старше 30.

Эпидемиология



На что жалуется пациент?

- Утомляемость
- **Кожный зуд (вплоть до расчесов)**
- Желтуха
- Ксантомы и ксантелазмы
- Проявления мальабсорбции
- Гиперспленизм
- Анемия
- Остеопороз и остеомалляции
- Симптомы печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии

Что видит врач...



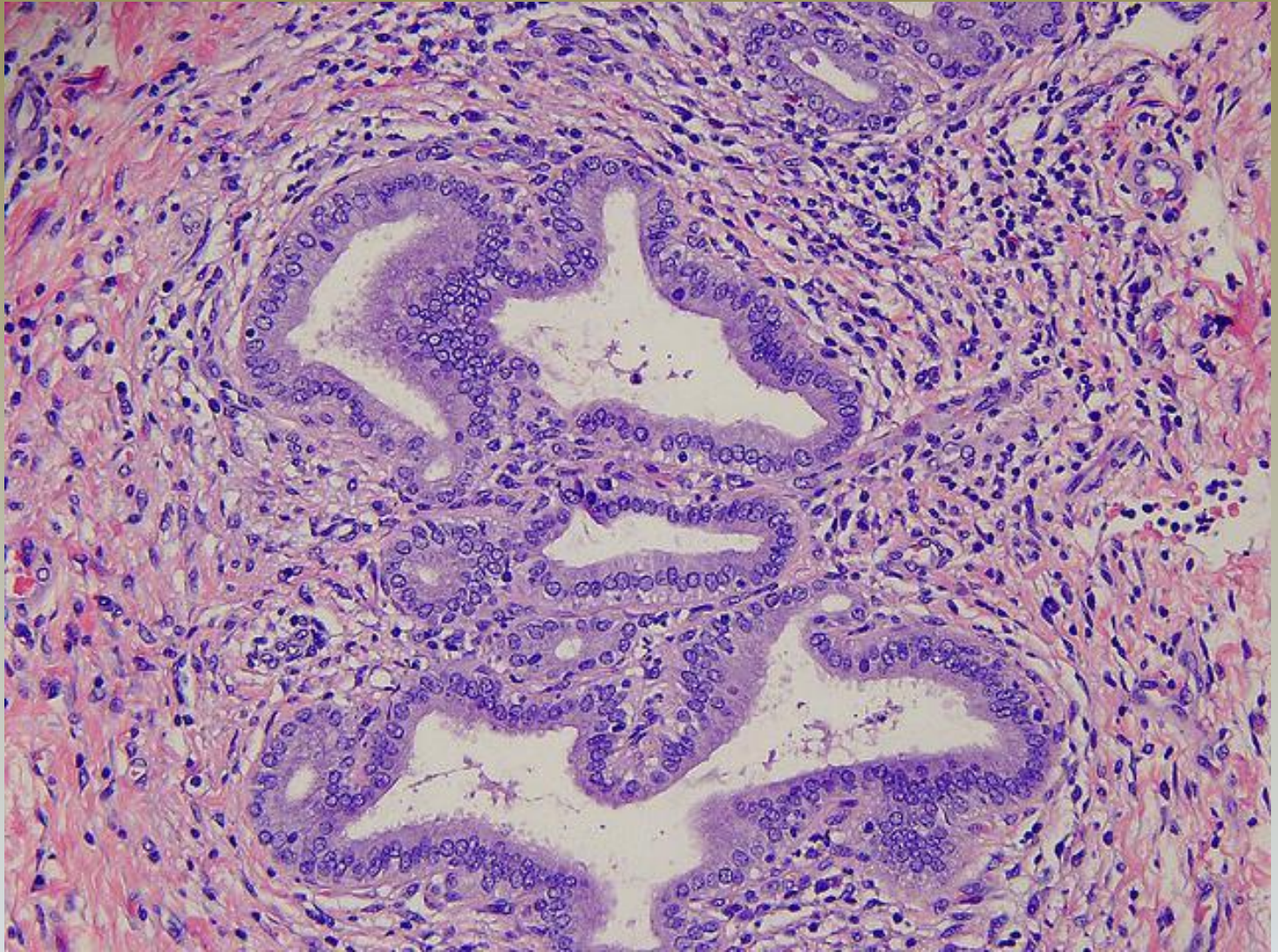
ПБЦ?

Дифференциальный диагноз.

- Вторичный билиарный цирроз;
- Первичный склерозирующий холангит;
- Хронический активный гепатит (холестатический вариант течения);
- Аутоиммунная холангиопатия;
- Гепатоцеллюлярная карцинома;
- Холангиокарцинома;
- Синдром холестаза, обусловленного приемом лекарственных средств;
- Саркоидоз.

Классификация по гистологическим изменениям(критерии Ludwig and Scheuer)

- **I стадия. Начальная стадия. Дуктальная (стадия воспаления).** Характеризуется лимфоплазмноклеточной инфильтрацией портальных трактов, разрушением эпителия желчных протоков и базальной мембраны.
- **II стадия. Прогрессирующее воспаление. Дуктулярная.** Портальные тракты расширяются, развивается перипортальный фиброз. Могут обнаруживаться очаги воспаления, расположенные перипортально. Происходит пролиферация мелких желчных протоков. Фокальные некрозы.
- **III стадия. Септальный фиброз.** Возникает септальный фиброз. Обнаруживаются признаки активного воспалительного процесса. Портальные тракты заустевают и замещаются рубцовой тканью. Возникают более обширные некрозы паренхимы.
- **IV. Терминальная. Мелкоузловой портальный цирроз**



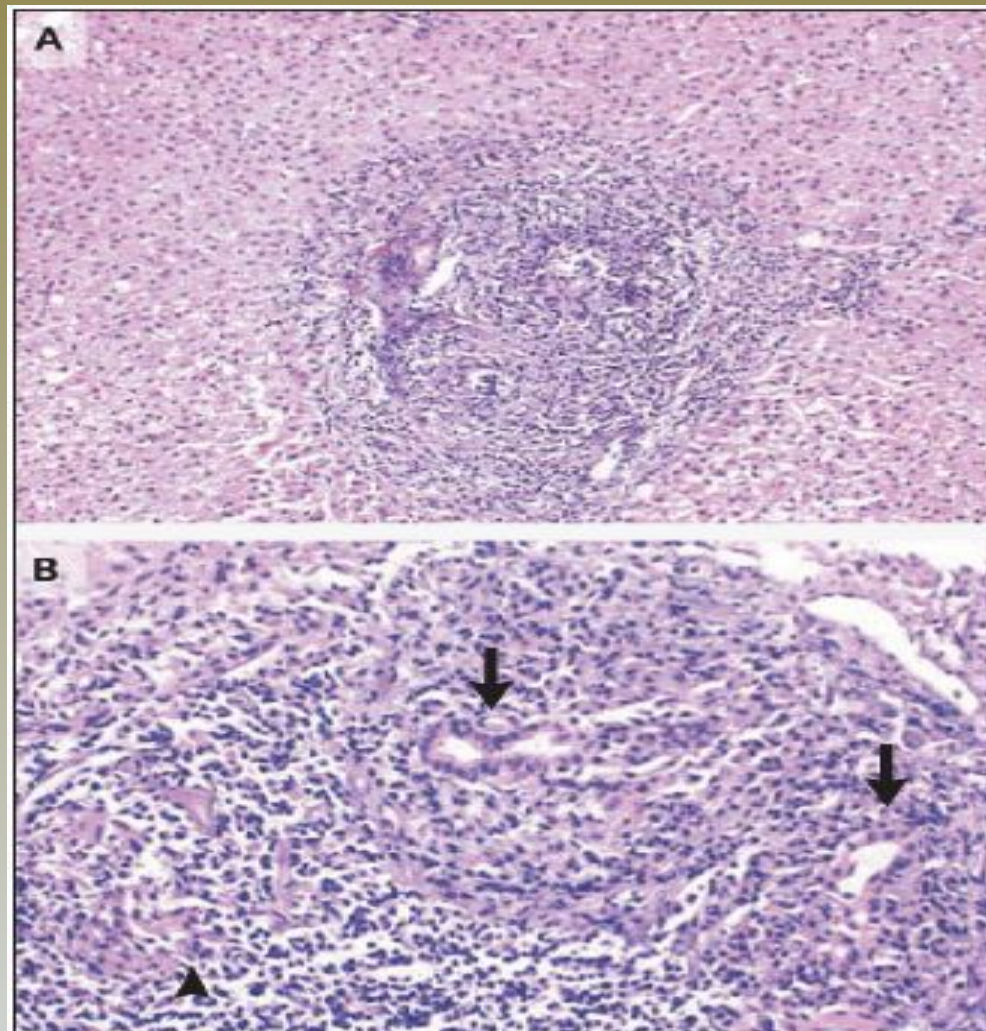


Рис. 1. Повреждение желчных протоков у пациента с первой стадией билиарного цирроза (окраска гематоксилин-эозином)

На рисунке А представлен поврежденный желчный проток в центре расширенной портальной триады, инфильтрированной лимфоцитами. На рисунке В показана другая портальная триада того же больного. В центре и справа от триады располагаются два поврежденных желчных протока (указаны стрелками). Слева располагаются остатки желчного протока, который частично разрушен (острие стрелки)

Этиология

- Этиология заболевания на настоящий момент точно не установлена. Однако:
- Заболевание аутоиммунной природы
- Генетические факторы. Полиморфизм генов локусов HLA-DR53, HLA-A 0201. Данные участки презентируют эпитопы ПВК дегидрогеназного комплекса.
- Инфицирование Enterobacteriaceae sp. Перекрестная реактивность антигенов возбудителя и митохондриальных антигенов. *Вспомним о предположительно симбионтном происхождении митохондрий в эукариотических клетках*

Почему аутоиммунное заболевание?

- Заболеванию часто сопутствуют: склеродермия, ревматоидный артрит, тиреоидит Хашимото, кальциноз кожи, почечный тубулярный ацидоз, синдромы Шегрена, Рейно, CREST-синдром (склеродактилия и телеангиоэктазии), нарушения моторики пищевода.
- В крови пациентов с данными нозологиями часто обнаруживают такие маркеры, как : ревматоидный фактор, антимитохондриальные антитела(95% случаев), антигладкомышечные, тиреоидные и антинуклеарные антитела

- Кроме того, у пациентов с первичным билиарным циррозом выявляются расстройства гуморального или клеточного иммунитета (например, повышение значений иммуноглобулинов в крови, в частности IgM); нарушения регуляции продукции Т- и В-лимфоцитов.

Патогенез

- Механизм повреждения холангиоцитов, а затем и паренхиматозных элементов печени имеет сложный мультифакторный характер.
- Прямое поражение **антимитохондриальными** антителами **E2 пируватдегидрогензаноного комплекса** внутренней мембраны митохондрий холангиоцитов. Предположительно, через рецептор управляемый эндоцитоз.
- CD 8+ лимфоцитарная инфильтрация холангиол => прямое цитотоксическое действие на клетки через взаимодействие TCR активированных Т-киллеров с HLA 1 ассоциированными эпитопами.
- Индукция выработки IL 1, IL-2, ФНО-а, TGF-beta и других факторов воспаления, апоптоза и фиброгенеза.

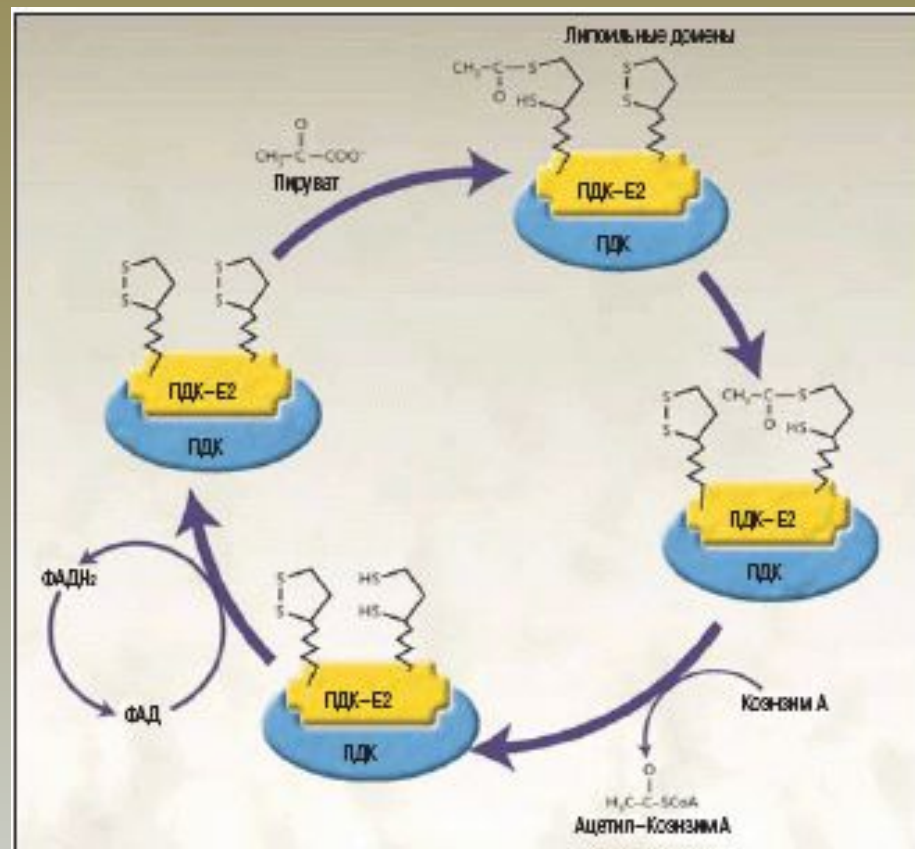
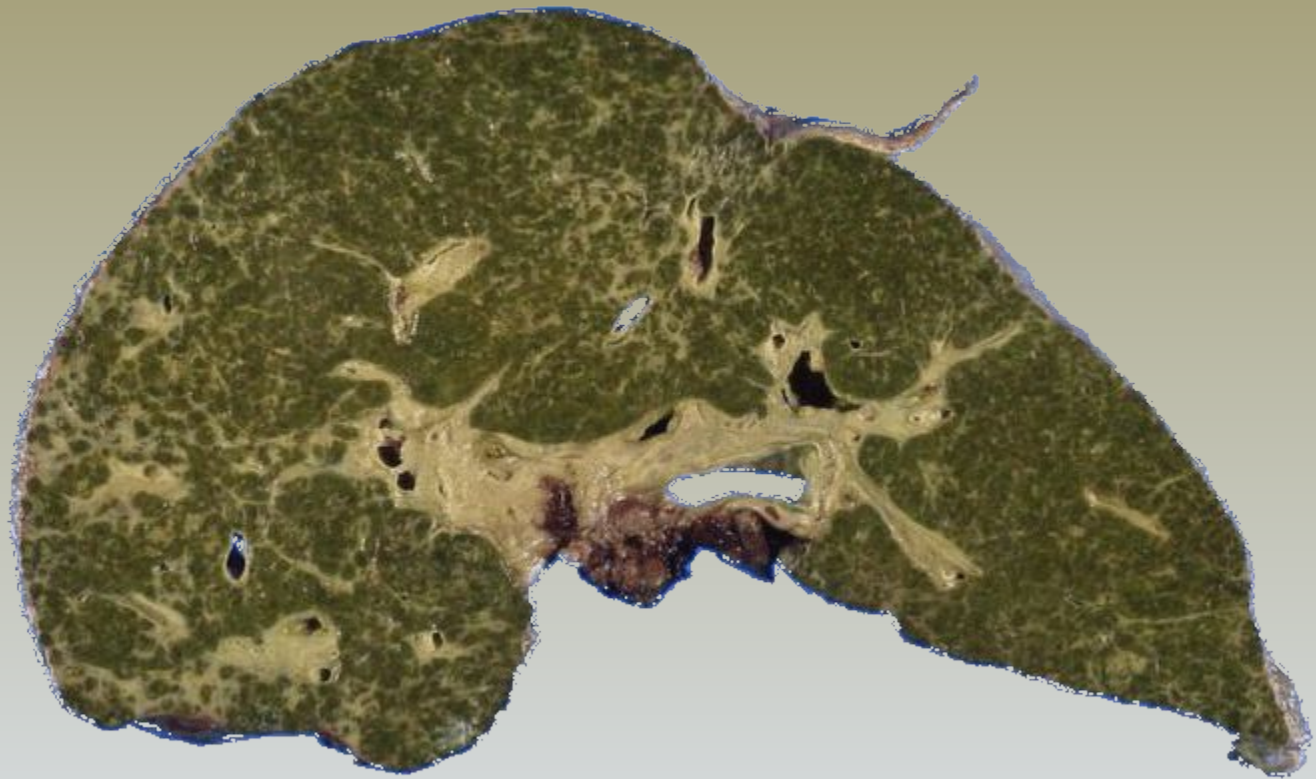


Рис. 2. Роль липоильной области в метаболизме пирувата
 Рисунок демонстрирует существование двух липоильных доменов и роль пируватдегидрогеназного комплекса E2 (ПДК-E2) в восстановлении флавинов аденин динуклеотида (ФАД) до ФАДН₂. Эта реакция является важным этапом окислительного фосфорилирования. У пациентов с первичным билиарным циррозом имеются Т- и В-лимфоциты, реагирующие на ПДК-E2

- Разрушение холангиокапиллярного и холангиосинусоидального барьеров
- Развитие внутрипротоковой желчной гипертензии. **Холестаза.**
- Рост уровней токсического и гипоксического повреждения паренхимы печени.

• **Фиброз**

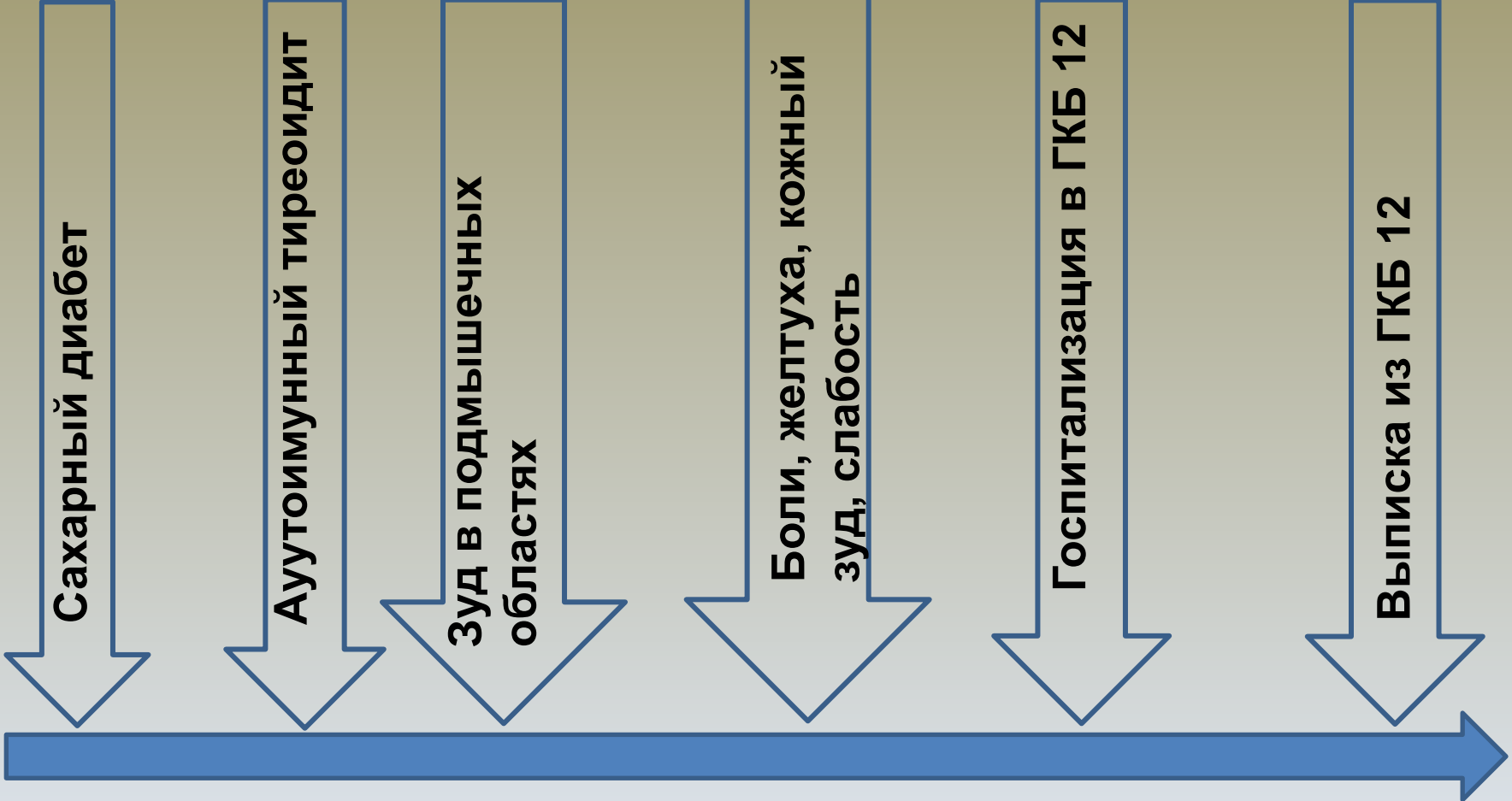


Клинический случай

- Больная 63 лет, поступила в плановом порядке в гастроэнтерологическое отделение ГKB №12 в ноябре 2011 года с жалобами на общую слабость, отсутствие аппетита, повышение температуры тела, желтуху, потемнение мочи, кожный зуд, сонливость днем и бессонницу ночью.
- Объективно: состояние средней тяжести. Телосложение астеническое. Желтушность кожных покровов и склер, множественные телеангиоэктазии на коже лица, туловища, плеч. Живот безболезненный. При пальпации в правом подреберье определяется округлое образование плотной консистенции, не смещаемое, до 10 см в диаметре, болезненное.

Папаверин, L-Тироксин, моноприл, конкор, УДЖК

L-Тироксин 75 мг



Сахарный диабет

Аутоиммунный тиреоидит

Зуд в подмышечных
областях

Боли, желтуха, кожный
зуд, слабость

Госпитализация в ГКБ 12

Выписка из ГКБ 12

1982

2007

2009

11.11.11

23.11.1

23.12.11

Биохимия крови 23.11.11

АСТ	▲ 110	МЕ/л	5-34
АЛТ	▲ 39	МЕ/л	0-32
ЛДГ общ.	428	МЕ/л	225-450
ГГТП	▲ 1548	МЕ/л	9-39
ЩФ	▲ 308	МЕ/л	64-306
Альфа-амилаза	186	МЕ/л	0-220
Билирубин общ.	▲ 138	Мкмоль/л	1.7-20.5
Общий белок	78	г/л	65-85
Альбумин	▼ 23.6	г/л	35-55
Мочевина	4.1	Ммоль/л	2.50-8.33
Креатинин	74	Мкмоль/л	53-88
Железо	19	Мкмоль/л	9.0-30.4
Калий	4.6	Ммоль/л	3.44-5.30
Глюкоза	5.5	Ммоль/л	3.8-6.1
Билирубин пр.	▲ 54.3	Мкмоль/л	0.86-5.00

Биохимия крови 09.12.11

АСТ	▲ 70	МЕ/л	5-34
АЛТ	▲ 22	МЕ/л	0-32
ЛДГ общ.		МЕ/л	225-450
ГГТП	▲ 529	МЕ/л	9-39
ЩФ	207	МЕ/л	64-306
Альфа-амилаза		МЕ/л	0-220
Билирубин общ.	▲ 87	Мкмоль/л	1.7-20.5
Общий белок		г/л	65-85
Альбумин		г/л	35-55
Мочевина	3.1	Ммоль/л	2.50-8.33
Креатинин	58	Мкмоль/л	53-88
Железо	19	Мкмоль/л	9.0-30.4
Калий	3.6	Ммоль/л	3.44-5.30
Глюкоза	5.7	Ммоль/л	3.8-6.1
Билирубин пр.	▲ 20.7	Мкмоль/л	0.86-5.00

ОАК 23.11.11

Наименование теста	Результат	Единицы измерения	Норма
HGB	11.9	г/л	12-17
RBC(эритроциты)	3.4	10 ¹² /л	3.80-5.15
HTC(гематокрит)	33,5	%	34.9-45.6
PLT(тромбоц)	162	10 ⁹ /л	150-375
LYM%(лимфоциты)		%	17.0-48.0
WBC(лейкоциты)	7,4	10 ⁹ /л	3.40-10.80
MON%(моноциты)		%	5.00-12.50
Цветовой показатель	1,05	Ед.	0.82-1.10

ОАК 09.12.11

Наименование теста	Результат	Единицы измерения	Норма
HGB	13	г/л	12-17
RBC(эритроциты)	3.65	10 ¹² /л	3.80-5.15
HTC(гематокрит)	37	%	34.9-45.6
PLT(тромбоц)	215	10 ⁹ /л	150-375
LYM%(лимфоциты)	13	%	17.0-48.0
WBC(лейкоциты)	12,5	10 ⁹ /л	3.40-10.80
MON%(моноциты)	2	%	2.00-11,00
Цветовой показатель	1,05	Ед.	0.82-1.10
Нейтрофилы	82	%	47-72

Коагулограмма 23.11.11

Наименование теста	Результат	Единицы измерения	Норма
Фибриноген	2.40	г/л	1.80-3.50
Протромбин по Квику в %	▼ 50.4	%	70.00-130.00
МНО	▲ 1.56		0.850-1.150
Тромбиновое время	20.7	сек	14.0-21.0
АЧТВ	▲ 44.8	сек	26.00-36.00

Коагулограмма 09.12.11

Наименование теста	Результат	Единицы измерения	Норма
Фибриноген	2.10	г/л	1.80-3.50
Протромбин по Квику в %	▼ 49,2	%	70.00-130.00
МНО	▲ 1,59		0.850-1.150
Тромбиновое время	19,7	сек	14.0-21.0
АЧТВ	▲ 42.5	сек	26.00-36.00

КТ брюшной полости

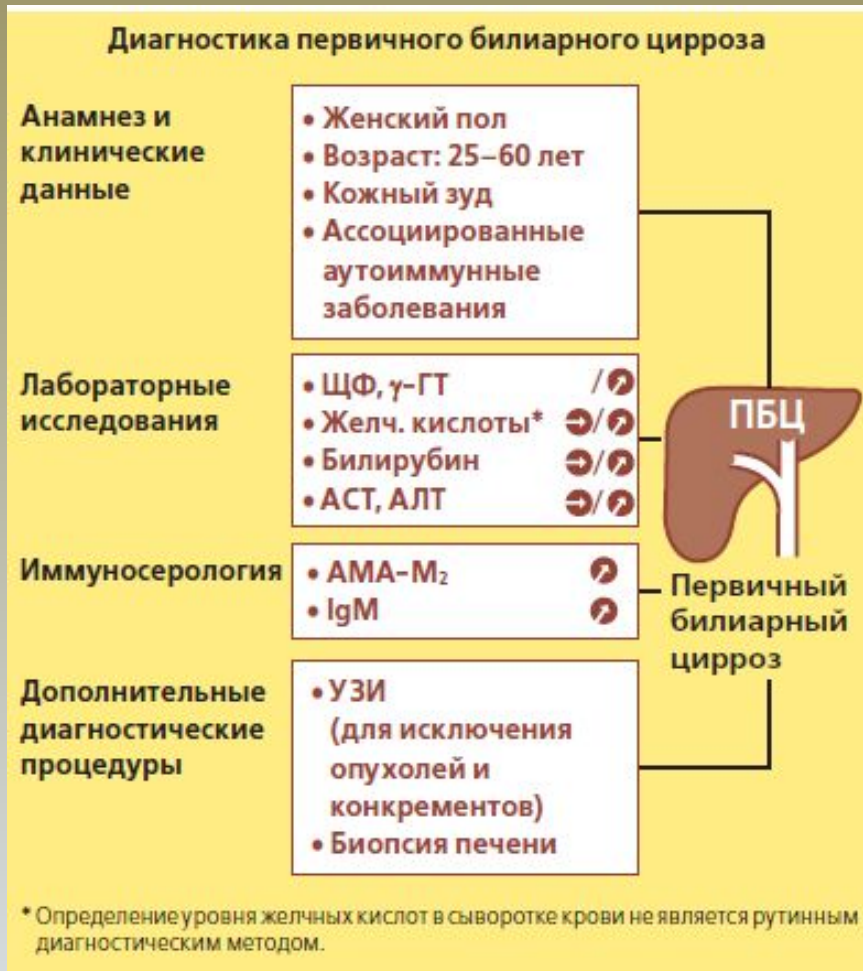
- КТ-признаки цирроза печени с наличием узлового образования в 4-5 сегментах печени. (Узел регенерации).

Классификация тяжести цирроза печени по Чайлд-пью

Показатель	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Нет	Небольшой	Умеренный или большой
Энцефалопатия	Нет	Небольшая или умеренная	Умеренная или выраженная
Уровень билирубина, мкмоль/л	<35	35–50	>50
Уровень альбумина, г/л	>3,5	2,8–3,5	<2,8
Протромбиновое время, с, или протромбиновый индекс, %	1–3 80–60	4–6 60–40	>6,0 <40

У данной пациентки тяжесть цирроза печени соответствует классу С.

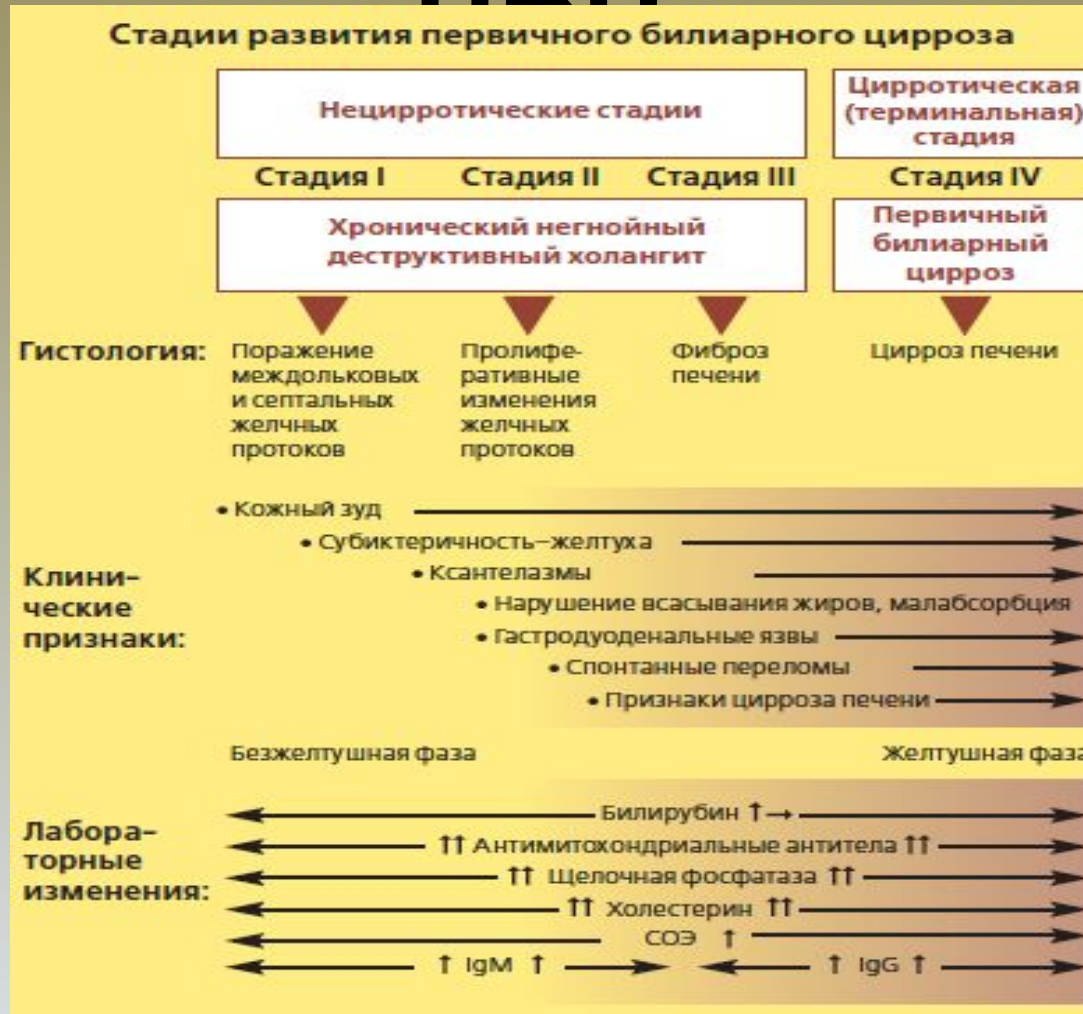
Диагностика



Важно отметить, что симптомы холестаза характерны и для **ПСХ**, однако больной ПСХ, как правило, мужчина в возрасте 25-40 лет. Часто имеющий сопутствующий язвенный колит или болезнь Крона. Кроме того, выявление в крови пациента АМА-M₂ практически полностью позволяет верифицировать патологию как **ПБЦ**. Следует, также обратить внимание, что уровень печеночных трансаминаз может быть длительное время в норме и повышаться гораздо менее значительно, нежели уровень ферментов- маркеров холестаза.

- Иногда, АМА- антитела не выявляются (<5%), однако, в таком случае, можно выявить не менее специфичные антинуклеарные антитела ANA-MND
- АМА (-) ПБЦ в научной литературе имеет название **аутоиммунного холангита**

Естественная эволюция ПБЦ



Лечение

- **Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)** считается препаратом выбора для лечения первичного билиарного цирроза. Применение препарата способствует снижению уровня основных сывороточных маркеров холестаза и уровня иммуноглобулинов, а также приводит к снижению уровня общего IgM и IgM-АМА в сыворотке крови пациентов.
- **Препараты УДХК (урсофальк, урсолизин, урсосан, урсохол)** назначаются в дозе 13–15 мг/кг/сутки однократно вечером либо в два приема. При неэффективности стандартных доз УДХК возможно применение высоких доз препарата — 20 мг/кг/сутки

УДХК при первичном билиарном циррозе

- Применяется с 1978 г.
- 13-15 мг/кг веса в день
- Единственный одобренный препарат
- У большинства больных замедляет прогрессирование болезни
- Начало терапии непосредственно после установления диагноза
- Лечение многолетнее (пока эффективно)
- Эффект зависит от клинического фенотипа ПБЦ

Клинические фенотипы ПБЦ и ответ на терапию УДХК

- I. Женщины среднего возраста. Клиническая симптоматика скудная или отсутствует. Хороший ответ на УДХК, благоприятный прогноз.
- II. Пациенты любого возраста. Слабый ответ на УДХК, медленное, но неуклонное прогрессирование до цирроза.
- III. Дебют в среднем возрасте. Неяркая клинико-биохимическая симптоматика. Декомпенсация на 7-8м десятилетии жизни.
- IV. Пациентки старческого возраста. Прогрессирование до цирроза, который остается компенсированным.
- V. Молодые женщины. Быстро прогрессирующая дуктопения. Абсолютная резистентность к УДХК.

Иммуносупрессивные препараты

- **Глюкокортикостероиды**

- Преднизолон
- Медрол
- Будесонид

- **Цитостатики**

- Метотрексат
- азатиоприн
- D-пеницилламин
- Циклоспорин А
- Колхицин

Лечение кожного зуда

- Инфузионная терапия
- Холестирамин, Колестипол
- Налмефен, Налоксон, Налтрексон
- Ондансетрон
- Терфенадин

Первичный билиарный цирроз: комбинированная терапия

□ УДХК 13-15 мг/кг/д + будесонид 9 мг/д

- Положительная гистологическая динамика
- Низкая частота побочных эффектов

□ УДХК 13-15 мг/кг/д + безафибрат 400 мг/д

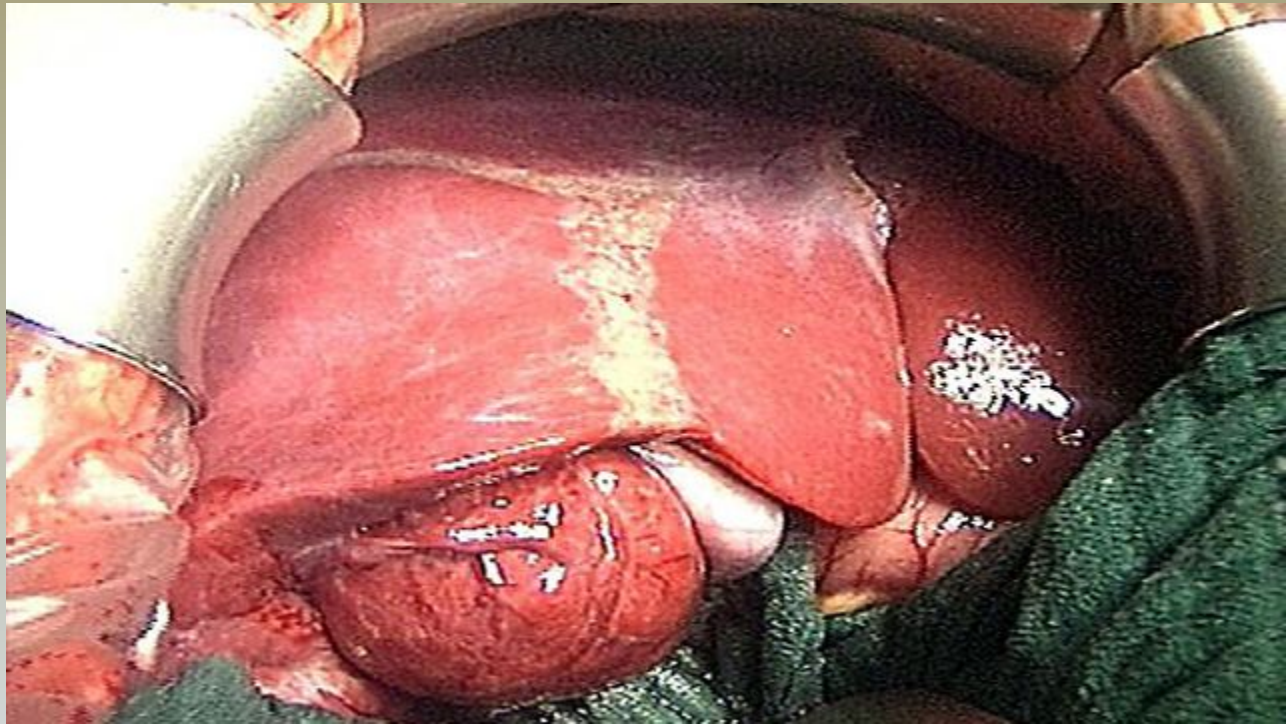
- Положительная клинико-биохимическая и гистологическая динамика

□ УДХК 13-15 мг/кг/д + микофенолат мофетила 2 г/д

- Положительная клинико-биохимическая и гистологическая динамика

Трансплантация

- Единственный метод, позволяющий количественно продлить жизнь больным ПБЦ.
- Новый орган, как правило, не подвергается аутоиммунному процессу деструкции желчных капилляров *de novo*.



Лечение.

1. Лекарственные препараты:
 - Инфузионная терапия (Раствор Рингера 1л)
 - Урсосан(урсофальк) 250 мг 2 кап- 2 раза в день не менее 6 месяцев,
 - Гептрал(гептор) 400 мг- 2 раза в день, 2 месяца
 - Л-тироксин 75 мг утром натощак
 - Викасол 10 мг 1 т 3 раза в день, 4 недели
 - Дюспатлин 200 мг- 2 раза в день 10 дней, затем 1 кап на ночь 10 дней
 - Ликвид гепа 200 мл по схеме, 2 месяца
2. Диета: Исключить острое, жирное, копченое, алкоголь, ограничить потребление соли до 3 гр. Сутки.
Диета при ПБЦ должна быть физиологически полноценной по содержанию белка, углеводов, с умеренным ограничением жиров.