

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-204-8-70-76>

Оценка различий клинико-лабораторных показателей при сочетании первичного билиарного холангита и ассоциированных заболеваний

Абильбекова Б. А., Сатметова А. Ж.

Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Караганды», г. Караганда, 100000, г. Караганда, ул. Гоголя, 40, Казахстан

Для цитирования: Абильбекова Б. А., Сатметова А. Ж. Оценка различий клинико-лабораторных показателей при сочетании первичного билиарного холангита и ассоциированных заболеваний. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;204(8): 70–76. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-70-76

✉ Для переписки:

Абильбекова

Ботакоз

Алмазовна

Botakoz100@inbox.ru

Абильбекова Ботакоз Алмазовна, резидент-гастроэнтеролог

Сатметова Акбота Жанаткызы, резидент-гастроэнтеролог

Резюме

Цель: оценить частоту встречаемости заболеваний, ассоциированных с первичным билиарным холангитом (ПБХ) и различия клинико-лабораторных показателей при сочетании первичного билиарного холангита с ассоциированным заболеванием.

Материалы и методы. В период с 2021 г. по 2022 г. нами было исследовано 40 пациентов с диагнозом первичный билиарный холангит/цирроз печени в исходе первичного билиарного холангита (ПБХ/ЦП в исходе ПБХ), среди которых 23 пациента не имели ассоциированного заболевания и 17 пациентов имели первичный билиарный холангит/цирроз печени в исходе первичного билиарного холангита (ПБХ/ЦП в исходе ПБХ) в сочетании с ассоциированным заболеванием. Из последних 10 пациентов (25%) при включении в исследование имели установленный диагноз аутоиммунный тиреоидит (АИТ); аутоиммунный гепатит (АИГ) — в 3 случаях (7,5%); другие аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит (РА), болезнь Крона (БК), псориатический артрит, а также сочетание первичного билиарного холангита с аутоиммунным тиреоидитом и аутоиммунным гепатитом (ПБХ+АИТ+АИГ) встречались в единичных случаях. Группу сравнения составили 23 пациента с первичным билиарным холангитом (ПБХ) без наличия ассоциированного заболевания. Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 22.0.

Результаты. Медиана уровня гемоглобина в обеих группах составила 116 г/л, кроме того, в обеих группах отмечалась гипоальбуминемия, ускорение СОЭ (таблица 1). Медианы печёночных ферментов и маркеров холестаза в обеих группах превышали нормальные показатели, однако в группе сравнения данные показатели были вдвое выше, что позволяет сделать вывод, что течение заболевания, ассоциированного с ПБХ сопровождается более выраженным холестазом и цитолизом, чем при наличии изолированного первичного билиарного холангита/цирроза печени в исходе первичного билиарного холангита (ПБХ/ЦП в исходе ПБХ).

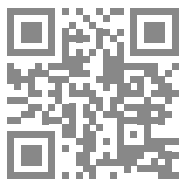
Выводы. Результаты клинической картины в дебюте заболевания в обеих группах представлены в рисунке 9. Т.к. численное значение критерия Манна-Уитни (таблица 3) меньше критического, принимается альтернативная гипотеза: различия в показателях лабораторного исследования являются статистически значимыми. Таким образом, мы пришли к выводу, что заболевания, ассоциированные с первичным билиарным холангитом (ПБХ) протекают с более выраженными клинико-лабораторными проявлениями синдромов цитолиза и холестаза.

Пациенты с изолированным первичным билиарным холангитом (ПБХ) имели более высокий риск летальности в ближайшие 3 месяца, по сравнению с группой сравнения. В связи с тем, что 65% исследуемых не были дообследованы в дебюте заболевания, установить является ли первичный билиарный холангит/цирроз печени в исходе первичного билиарного холангита (ПБХ/ЦП в исходе ПБХ) фоном для развития ассоциированных заболеваний либо данные заболевания развиваются первоначально, не представляется возможным.

Ключевые слова: первичный билиарный холангит, ассоциированное заболевание, холестаз.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: SQNDMD





Evaluation of differences in clinical and laboratory parameters in the combination of primary biliary cholangitis and associated diseases

B. A. Abilbekova, A. Zh. Satmetova

Non-profit joint stock company "Karaganda Medical University", 40 Gogol street, Karaganda, 100000, Kazakhstan

For citation: Abilbekova B. A., Satmetova A. Zh. Evaluation of differences in clinical and laboratory parameters in the combination of primary biliary cholangitis and associated diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;204(8): 70–76. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-70-76

✉ **Corresponding author:**

Abilbekova

Botakoz Almazovna

Botakoz100@inbox.ru

Botakoz A. Abilbekova, resident gastroenterologist
Akbota Zh. Satmetova, resident gastroenterologist

Summary

Aim: To evaluate the incidence of diseases associated with primary biliary cholangitis (PBC) and the differences in clinical and laboratory parameters in the combination of primary biliary cholangitis with an associated disease.

Materials and methods. From 2021 to 2022, 40 patients diagnosed with primary biliary cholangitis/liver cirrhosis as a result of primary biliary cholangitis (PBC / liver cirrhosis as a result of PBC) were examined by the authors of the article. 23 patients had no associated disease, and 17 patients had primary biliary cholangitis/ liver cirrhosis as a result of primary biliary cholangitis (PBC / liver cirrhosis as a result of PBC) in combination with an associated disease. Ten patients from the second group (25%), when included in the study, had a proven diagnosis of autoimmune thyroiditis (AIT); there were three cases (7, 5%) of autoimmune hepatitis (AIH); there were also individual cases of other autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis (RA), Crohn's disease (CD), psoriatic arthritis, as well as the combination of primary biliary cholangitis with autoimmune thyroiditis and autoimmune hepatitis (PBC+AIT+AIH). The experimental group consisted of 23 patients with primary biliary cholangitis (PBC) without the associated disease. Statistical data were analyzed by the IBM SPSS Statistics 22.0 application package.

Results. The median hemoglobin level in both groups was 116 g/l, and besides that hypoalbuminemia and accelerated ESR were noted in both groups (Table 1). The medians of liver enzymes and cholestasis markers exceeded normal values in both groups. However, these figures were twice as high in the experimental group which allows us to conclude that the course of disease associated with PBC is accompanied by more pronounced cholestasis and cytolysis than in the presence of isolated primary biliary cholangitis/liver cirrhosis as a result of primary biliary cholangitis (PBC/LC as a result of PBC).

Findings. The results of the clinical picture at the onset of the disease in both groups are presented in figure 9. Since the calculated value of the Mann-Whitney test is less than the critical one, an alternative hypothesis is accepted: the differences in laboratory test scores are statistically significant (Table 3). Thus, we concluded that diseases associated with primary biliary cholangitis (PBC) occur with more pronounced clinical and laboratory manifestations of cytolysis and cholestasis syndromes. Patients with isolated primary biliary cholangitis had a higher risk of mortality in the next three months compared with the experimental group. Since 65% of the patients were not additionally examined at the onset of the disease, it is impossible to determine whether primary biliary cholangitis/liver cirrhosis as a result of primary biliary cholangitis (PBC /liver cirrhosis as a result of PBC) is a background for the development of associated diseases or these diseases develop initially.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

ПБХ является аутоиммунным заболеванием неизвестной этиологии с органоспецифическим поражением, характеризующимся хроническим прогрессирующим холестазом с поражением мелких внутрипеченочных желчных протоков, особенно междольковых желчных протоков. Причины ПБХ,

по-видимому, связаны с экологическими и генетическими факторами. Целью этого исследования было оценить частоту встречаемости заболеваний, ассоциированных с ПБХ и различия клинико-лабораторных показателей при сочетании первичного билиарного холангита с ассоциированным заболеванием.

Материалы и методы

В период с 2021 по 2022 г. нами было обследо-
вано 40 пациентов с диагнозом ПБХ/ЦП в исходе
ПБХ, среди которых 23 пациента не имели ассо-
циированного заболевания и 17 пациентов имели
ПБХ/ЦП в исходе ПБХ в сочетании с ассоцииро-
ванным заболеванием. Из последних 10 пациен-
тов (%) при включении в исследование имели уста-
новленный диагноз АИТ, АИГ – в 3 случаях (%),
другие аутоиммунные заболевания, такие как РА,
БК, псориатический артрит, а также сочетание
ПБХ+АИТ+АИГ встречались в единичных слу-
чаях. Группу сравнения составили 23 пациентов
с ПБХ без наличия ассоциированного заболева-
ния. Статистический анализ данных проводился

с использованием пакета прикладных программ
IBM SPSS Statistics 22.0. Описание количественных
данных были представлены в виде медианы (Me)
и квартилей Q₂₅ и Q₇₅ (таблица 1).

Для сравнения независимых выборок приме-
нялся критерий Манна- Уитни.

Для показателей, характеризующих каче-
ственные признаки, указывали абсолютное зна-
чение и относительную величину в процентах
(таблица 2).

Для выборок, в которых число наблюдений не
превышало 5, использовался точный критерий
Фишера. При уровне р <0,05 результаты считали
статистически значимыми.

Таблица 1.
Медианы и кварта-
ли количественных
переменных.
Table 1.
Medians and
quartiles of
quantitative
variables.

Срок верификации диагноза, месяцев							
	n	Me (ммоль/л)	Min (ммоль/л)	Max (ммоль/л)	Q ₂₅ (ммоль/л)	Q ₇₅ (ммоль/л)	ΔQ (ммоль/л)
Пациенты с изолированным ПБХ/ ЦП в исходе ПБХ	23	20	1	108	12	72	60
Пациенты с наличием заболева- ний, ассоциированных с ПБХ/ЦП в исходе ПБХ	17	10	0	84	3,5	10	23
АЛАТ, Ед/л							
Пациенты с изолированным ПБХ/ ЦП в исходе ПБХ	23	53,1	16	164	39	92	53
Пациенты с наличием заболева- ний, ассоциированных с ПБХ/ЦП в исходе ПБХ	17	68,8	27,1	266	43,05	68,8	127,5
АСАТ, Ед/л							
Пациенты с изолированным ПБХ/ ЦП в исходе ПБХ	23	83,88	27,8	180	45,05	87,51	132,56
Пациенты с наличием заболева- ний, ассоциированных с ПБХ/ЦП в исходе ПБХ	17	139,53	31,2	491,7	49,39	139,53	177,44
ЩФ, МЕ/л							
Пациенты с изолированным ПБХ/ ЦП в исходе ПБХ	23	263,4	150	1349	147	83,88	132,56
Пациенты с наличием заболева- ний, ассоциированных с ПБХ/ЦП в исходе ПБХ	17	139,53	31,2	491,7	49,39	177,44	128,05
ГГТП, МЕ/л							
Пациенты с изолированным ПБХ/ ЦП в исходе ПБХ	23	84,4	57	776	45	290,6	245,6
Пациенты с наличием заболева- ний, ассоциированных с ПБХ/ЦП в исходе ПБХ	17	165	18	811	61,75	428,55	366,8
Общий билирубин, мкмоль/л							
Пациенты с изолированным ПБХ/ ЦП в исходе ПБХ	23	29,6	15	398	21,18	135	113,82
Пациенты с наличием заболева- ний, ассоциированных с ПБХ/ЦП в исходе ПБХ	17	65,61	13	360	30,6	173,5	142,9

Таблица 2.
Частота встречаемости качественных признаков.
Table 2.
Frequency of occurrence of qualitative features.

№	Признак	Доля признака	-95% ДИ	+95% ДИ
40	женщины	0,75 или 75%(30/40)	61,17%	88,83%
	АМА-М2 позитивный	0,525 или 52,5% (21/40)	36,55%	68,45%
	Пациенты с портальной гипертензией	0,5 или 50% (20/40)	34,03%	65,97%
	Пациенты с ГЦН	0,4 или 40% (16/40)	24,35%	55,65%
	Пациенты с печёночной энцефалопатией	0,675 или 67,5% (27/40)	52,54%	82,46%

Таблица 3.
Результаты значения критерия Манна-Уитни.
Table 3.
Results of the value of the Mann-Whitney test.

Срок верификации диагноза, месяцев							
	n	Me	ΔMe	Q ₂₅ (мг)	Q ₇₅ (мг)	U-критерий Манна-Уитни	p-уровень
Пациенты с изолированным ПБХ/ЦП в исходе ПБХ	23	20	10	12	72	132	0,323
Пациенты с наличием заболевания, ассоциированного с ПБХ/ЦП в исходе ПБХ	17	10		3,5	10		
АЛАТ, Ед/л							
Пациенты с изолированным ПБХ/ЦП в исходе ПБХ	23	53,1	15,7	39	92	146	0,338
Пациенты с наличием заболевания, ассоциированного с ПБХ/ЦП в исходе ПБХ	17	68,8		43,05	68,8		
АСАТ, Ед/л							
Пациенты с изолированным ПБХ/ЦП в исходе ПБХ	23	83,88	55,65	45,05	87,51	152	0,432
Пациенты с наличием заболевания, ассоциированного с ПБХ/ЦП в исходе ПБХ	17	139,53		49,39	139,53		
ЩФ, МЕ/л							
Пациенты с изолированным ПБХ/ЦП в исходе ПБХ	23	263,4	123,87	147	83,88	119,5	0,08
Пациенты с наличием заболевания, ассоциированного с ПБХ/ЦП в исходе ПБХ	17	139,53		49,39	177,44		
ГГТП, МЕ/л							
Пациенты с изолированным ПБХ/ЦП в исходе ПБХ	23	84,4	-80,6	45	290,6	127	0,131
Пациенты с наличием заболевания, ассоциированного с ПБХ/ЦП в исходе ПБХ	17	165		61,75	428,55		
Общий билирубин, мкмоль/л							
Пациенты с изолированным ПБХ/ЦП в исходе ПБХ	23	29,6	36,01	21,18	135	158	0,539
Пациенты с наличием заболевания, ассоциированного с ПБХ/ЦП в исходе ПБХ	17	65,61		30,6	173,5		

Результаты

Медиана срока верификации диагноза в группе пациентов с изолированным ПБХ/ЦП в исходе ПБХ была в 2 раза больше, чем в группе сравнения. Медиана уровня гемоглобина в обеих группах составила 116 г/л, кроме того, в обеих группах отмечалась гипоальбуминемия, ускорение СОЭ, при этом половина пациентов из группы сравнения, имеющая повышение данного показателя являлись лицами женского пола. Медианы печёночных ферментов, общего билирубина и маркеров холестаза в обеих группах превышали нормальные показатели, однако в группе сравнения данные показатели были вдвое выше. Было выяснено, сочетанное течение ПБХ с ассоциированным заболеванием, сопровождается более выраженным цитолизом и холестазом, чем самостоятельное течение ПБХ.

Зависимость возраста пациентов от класса тяжести по Чайлд-Пью представлена на рисунках 1–2. При оценке качественных показателей выяснилось, что заболевания, ассоциированные с ПБХ чаще развиваются у лиц мужского пола, в то время как изолированная форма ПБХ/ЦП в исходе ПБХ чаще развивается у женщин (рисунок 3); в группе пациентов с изолированным ПБХ/ЦП в исходе ПБХ преобладала АМА-М2 негативная форма ПБХ, в группе сравнения – АМА-М2 позитивная форма ПБХ/ЦП в исходе ПБХ (рисунок 4); пациенты с изолированной формой ПБХ имели более высокий риск летальности в ближайшие 3 месяца, по сравнению с группой сравнения (рисунок 6).

Рисунок 1–2. Зависимость возраста пациентов от класса тяжести по Чайлд-Пью.
Figure 1–2. The dependence of the age of patients on the severity class according to Child-Pugh.

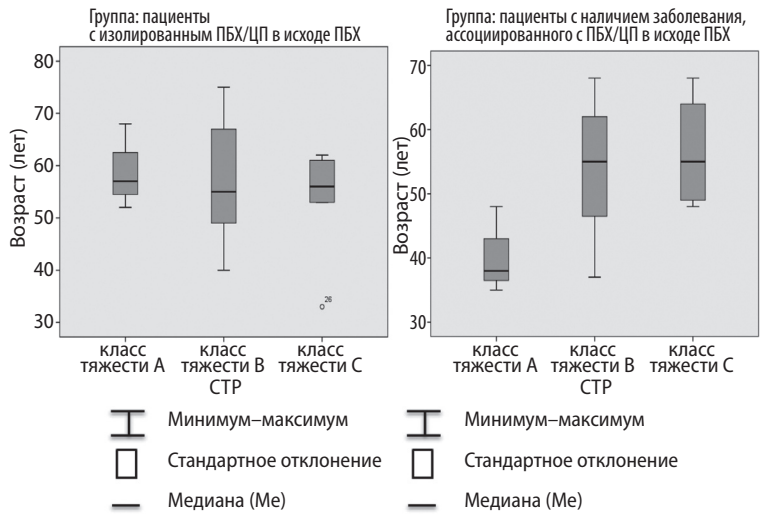


Рисунок 3. Характеристика исследуемых в зависимости от пола.
Figure 3. Characteristics of the studied depending on gender.

Рисунок 4. Характеристика исследуемых в зависимости от результатов иммуноферментного анализа.
Figure 4. Characteristics of the studied depending on results enzyme immunoassay

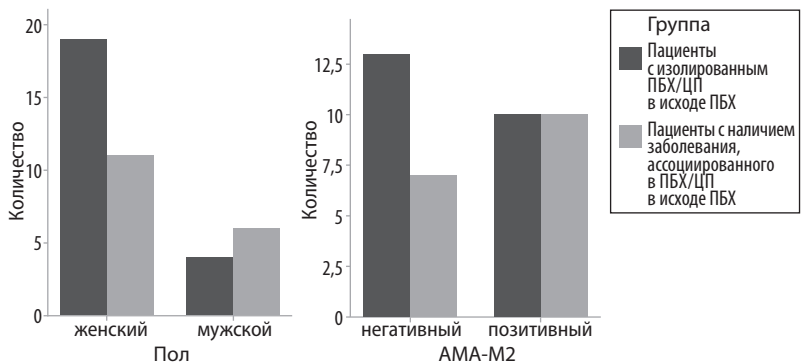


Рисунок 5. Характеристика исследуемых в зависимости от класса тяжести по Чайлд-Пью.
Figure 5. Characteristics of the subjects depending on the severity class according to Child-Pugh.

Рисунок 6. Характеристика исследуемых в зависимости от показателя 3-месячной летальности.
Figure 6. Characteristics of the subjects depending on the 3-month mortality rate.

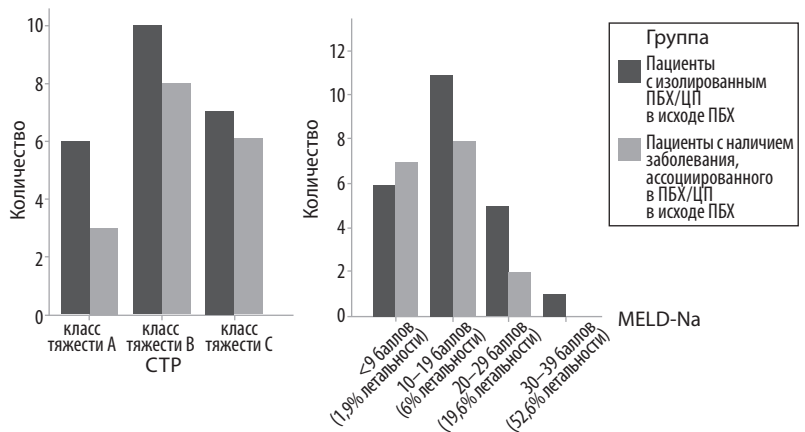


Рисунок 7. Характеристика исследуемых в зависимости от наличия спленомегалии.
Figure 7. Characteristics of the subjects depending on the presence of splenomegaly.

Рисунок 8. Характеристика исследуемых в зависимости от наличия асцита.
Figure 8. Characteristics of the subjects, depending on the presence of ascites.

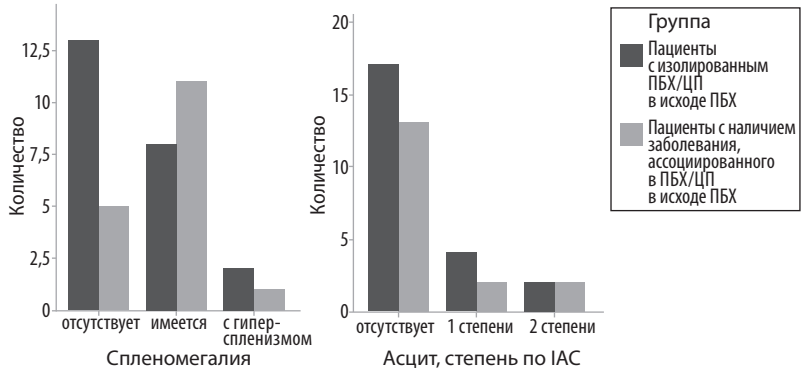
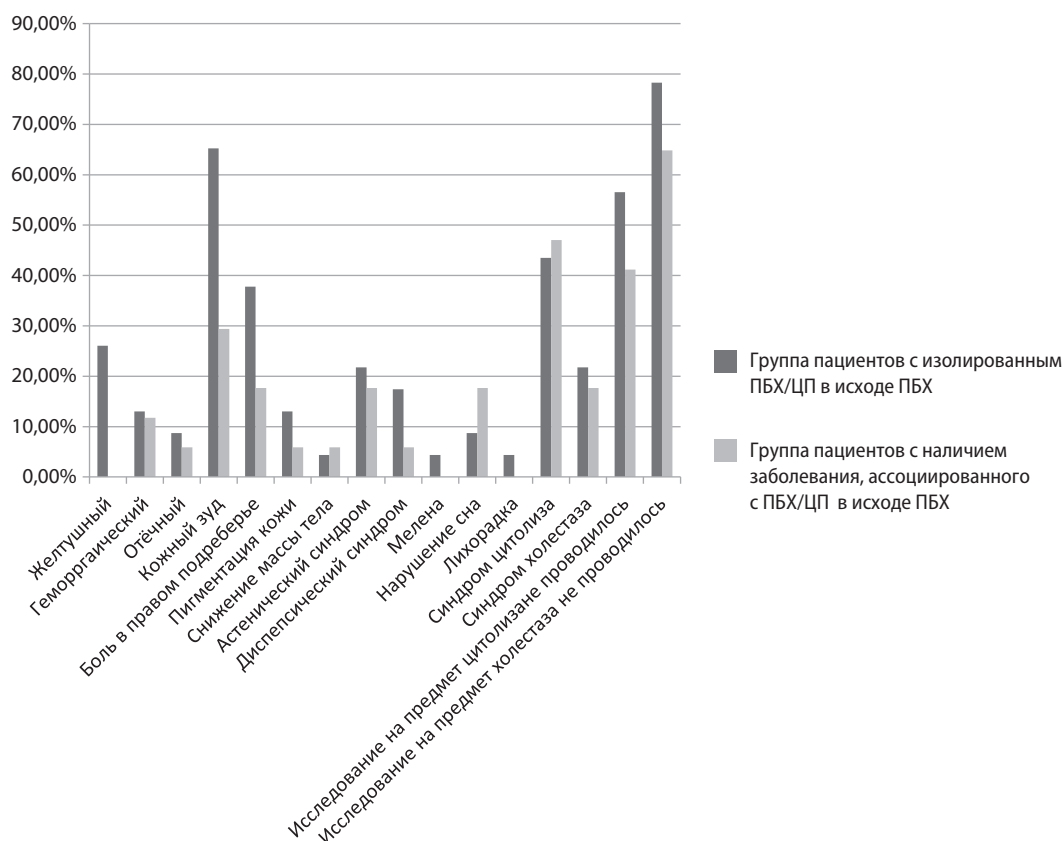


Рисунок 9.
Характеристика синдромов исследуемых в дебюте заболевания.

Figure 9.
Characteristics of the syndromes studied at the onset of the disease



Выводы

Результаты клинической картины в дебюте заболевания группы пациентов с изолированным ПБХ/ЦП в исходе ПБХ представлены в рисунке 9.

Пациенты с изолированной формой ПБХ имели более высокий риск летальности в ближайшие 3 месяца, по сравнению с группой сравнения. Т.к. вычисленное значение критерия Манна-Уитни меньше критического, принимается альтернативная гипотеза: различия в показателях лабораторного исследования являются статистически значимыми. Таким образом, мы пришли к выводу, что при

наличии заболевания, ассоциированного с ПБХ показатели функционального состояния печени и маркеры холестаза вдвое выше, чем при наличии изолированного ПБХ/ЦП в исходе ПБХ. В связи с тем, что 41,18% исследуемых своевременно не дообследованы на предмет цитолиза и холестаза, установить является ли ПБХ/ЦП в исходе ПБХ фонов развития ассоциированных заболеваний либо данные заболевания самостоятельно приводят к развитию ПБХ/ЦП в исходе ПБХ не представляется возможным.

Литература | References

1. Hirschfield GM, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017;67(1):145–72. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022.
2. Younossi ZM, Bernstein D, Shiffman ML, et al. Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(1):48–63. doi: 10.1038/s41395-018-0390-3.
3. Atsushi Tanaka, Current understanding of primary biliary cholangitis. *Clinical and molecular hepatology.* doi: 10.3350/cmh.2020.0028. Review 2020 Dec 3.
4. Dahlqvist G., Gaouar F., Carrat F., et al. Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis. *Hepatology.* 2017;65:152–163.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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 pri-

- mary biliary cholangitis despite biochemical treatment response. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50:1127–1136.
9. European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J. Hepatol.* 2017; 67(1): 145–72. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022.
 10. Tsuneyama K., Baba H., Morimoto Y., Tsunematsu T., Ogawa H. Primary biliary cholangitis: its pathological characteristics and immunopathological mechanisms. *J. Med. Invest.* 2017; 64(1.2): 7–13. doi: 10.2152/jmi.64.7.
 11. Tanaka A., Leung P.S.C., Gershwin M.E. Evolution of our understanding of PBC. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2018; 34–35:3–9. doi: 10.1016/j.bpg.2018.05.008.
 12. 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: 1568–94. doi: 10.1136/gut-jnl-2017-315259.