

პირველადი ბილიარული ქოლანგიტი (PBC)

ახალი თერაპიული ერა: PPAR აგონისტები



მასალა მომზადებულია მრჩეველის თერაპიული სამსახურის მიერ

2026 წელი

პირველადი ბილიარული ქოლანგიტი

ქრონიკული აუტოიმუნური ქოლესტაზური ღვიძლის დაავადება, რომელიც ხასიათდება მცირე ინტრაჰეპატური ნაღვლის სადინრების პროგრესირებადი დესტრუქციით.

შედეგი:

ქოლესტაზი → ქრონიკული ანთება → ფიბროზი → ციროზი/ღვიძლის უკმარისობა

- პაციენტების 90–95% ქალია
- დიაგნოზი ყველაზე ხშირად ისმება 30–65 წლის ასაკში
- ხშირია სხვა აუტოიმუნურ დაავადებებთან ასოცირება:

შიოგრენის დაავადება

აუტოიმუნური თირეოიდიტი

სისტემური სკლეროზი

რევმატოიდული ართრიტი

- დაავადების ადრეულ ეტაპზე პაციენტების მნიშვნელოვანი ნაწილი ასიმპტომურია და დიაგნოზი ლაბორატორიული ქოლესტაზის საფუძველზე ისმება;
- ოჯახური კლასტერიზაცია გენეტიკურ მიდრეკილებაზე მიუთითებს, სადაც პირველი რიგის ნათესავებს 100-ჯერ მაღალი რისკი აქვთ. MHC II კლასისა და იმუნური სისტემის კომპონენტების ალელური ვარიაციები დაავადებისადმი მიდრეკილებასთან ასოცირდება.
- ეპიდემიოლოგიური კვლევებით გამოვლენილი PBC-ის ინდივიდუალური რისკ-ფაქტორებია ლორწოვანი გარსის ინფექციები (განსაკუთრებით მორეციდივე საშარდე გზების ინფექციები) და სიგარეტის მოწევა. ⁽¹⁾

პათოგენეზი:

- 1) გენეტიკური მიდრეკილება + გარემო ფაქტორი/ტრიგერი
↓
- 2) იმუნური ტოლერანტობის დაკარგვა PDC-E2-ის მიმართ
↓
- 3) AMA-ის წარმოქმნა + T-უჯრედული იმუნური პასუხი
↓
- 4) ქოლანგიოციტების დაზიანება და აპოპტოზი
↓
- 5) AE2-ის $\downarrow \rightarrow \text{HCO}_3^-$ სეკრეციის $\downarrow$
↓
- 6) „ბიკარბონატული ქოლგის“ მოშლა
↓
- 7) ტოქსიკური ჰიდროფობული ნაღვლის მჟავების დაგროვება
↓
- 8) ქოლანგიოციტების დამატებითი დაზიანება
↓
- 9) ქოლესტაზი $\rightarrow$ ფიბროზი $\rightarrow$ ციროზი

AMA → PDC-E2-ის მიმართ აუტოიმუნური რეაქციის მარკერი

PDC-E2 ჩვეულებრივ უჯრედშიდა მიტოქონდრიული ცილაა.

PBC-ის დროს:

- ქოლანგიოციტები აპოპტოზისას PDC-E2-ს იმუნური სისტემისთვის ხელმისაწვდომს ხდიან
- ვითარდება იმუნური ტოლერანტობის დაკარგვა
- წარმოიქმნება AMA
- აქტიურდება CD8⁺ T-უჯრედები
- CD8⁺ T-უჯრედები იწვევენ ქოლანგიოციტების აპოპტოზს

ანტიმიტოქონდრიული ანტისხეულები (AMA) PBC-ით დაავადებული პაციენტების დაახლოებით **95%-ში** ვლინდება, როდესაც გამოიყენება გამოვლენის ყველაზე მგრძნობიარე მეთოდები, და დაავადების მიმართ მათი **სპეციფიკურობა 98%-ს** შეადგენს. თუმცა, მათი როლი დაავადების პათოგენეზში ჯერ კიდევ გაურკვეველია, რასაც ადასტურებს შემდეგი დაკვირვებები:

- 1) **AMA-ის ტიტრი** პაციენტებს შორის მნიშვნელოვნად განსხვავდება (**20-ჯერ ან მეტად**), თუმცა კონკრეტულ პაციენტში დროთა განმავლობაში, როგორც წესი, სტაბილური რჩება. ანტისხეულების ტიტრი არ კორელირებს დაავადების სიმძიმესთან ან პროგრესირების სიჩქარესთან.
- 2) არ შეინიშნება მნიშვნელოვანი განსხვავება AMA-დადებითი და AMA-უარყოფითი PBC-ის მქონე პაციენტებს შორის დაავადების კლინიკურ სპექტრსა და მიმდინარეობაში.
- 3) როგორც AMA-უარყოფითი, ისე AMA-დადებითი PBC-ის მქონე პაციენტებს აქვთ მსგავსი პასუხი ურსოდეოქსიქოლის მჟავით (UDCA) მკურნალობასა და ღვიძლის ტრანსპლანტაციაზე.

PBC-ის დიაგნოზი (4)

PBC-ის დიაგნოზი ისმება, როდესაც სამი დიაგნოსტიკური კრიტერიუმიდან სულ მცირე ორი არის წარმოდგენილი და ამასთან გამორიცხულია ექსტრაჰეპატური სანაღვლე გზების ობსტრუქცია ან ღვიძლის სხვა თანმხლები დაავადება, რომელსაც შეუძლია ღვიძლის დაზიანების გამოწვევა.

1) ქოლესტაზი

ALP $\uparrow$ (ნორმის ზედა ზღვარზე მინიმუმ 1.5-ჯერ მაღალი, ღვიძლის წარმოშობის. თითქმის ყოველთვის აღინიშნება და ხშირად მნიშვნელოვნად არის მომატებული)

2) სეროლოგია

AMA $\geq 1:40$ (წარმოადგენს დაავადების სეროლოგიურ დამახასიათებელ მარკერს)

3) ჰისტოლოგია

არასუპურაციული დესტრუქციული ქოლანგიტი ინტერლობულური სანაღვლე სადინრების დესტრუქციით. უზრუნველყოფს ინფორმაციას დაავადების სტადიისა და პროგნოზის შესახებ.

Table 4. Overview of utility of investigations in PBC.

Test	Finding	Suspicion	Diagnosis	Prognosis	Notes
ALP	↑	✓	✓	✓	Values associated with disease progression
AST/ALT	↑	✓		✓	Prominent elevation may be suggestive of PBC with features of AIH
GGT	↑	✓			Reflects cholestatic liver injury
IgM	↑	✓			Elevated values associated with disease
AMA (>1/40)	+		✓		Diagnostic hallmark in over the 90% of patients in correct clinical context
Specific ANA	+		✓		Specific immunofluorescence patterns: Perinuclear rims, nuclear dot, centromere; present in 30%
anti-gp210	+		✓	✓	Specific immunoassays available
anti-sp100	+		✓		Specific immunoassays available
anti-centromere	+			✓	Associated with portal hypertensive phenotype
Bilirubin	↑			✓	Elevation at late stages; frequently indicative of cirrhosis except in patients with ductopenic non-cirrhotic variant
Platelets	↓			✓	Indicative of cirrhosis
INR	↑			✓	Indicative of cirrhosis
Albumin	↓			✓	Indicative of cirrhosis

ALP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GGT, gamma-glutamyltranspeptidase; IgM, immunoglobulin M; AMA, antimitochondrial antibodies; ANA, antinuclear antibodies; INR, international normalised ratio.

PBC-ის პროგრესის შეჩერების თანამედროვე ალგორითმი:

1) პირველი ხაზი

UDCA 13–15 მგ/კგ/დღე



2) ბიოქიმიური პასუხის შეფასება (ALP-ს
ნორმალიზება) UDCA-თერაპიის დაწყებიდან 12 თვეში



არასაკმარისი პასუხი / UDCA-ის აუტანლობა



3) მკურნალობის ესკალაცია UDCA+PPAR აგონისტები

•Elafibranor — PPAR- α/δ

•Seladelpar — PPAR- δ

General measures:

- Vaccination for HAV and HBV for patients without serologic immunity
- Abstain from alcohol
- Refer to hepatologist for long-term management

Initial pharmacologic therapy:

- Ursodeoxycholic acid (UDCA)

Laboratory monitoring:

- Liver tests (ALT, AST, alkaline phosphatase, total bilirubin) and platelet count every 3 to 6 months

Is there a biochemical response (ie, normalization of alkaline phosphatase) after 1 year of UDCA therapy?

Yes

No

Continue:

- UDCA
- Laboratory monitoring every 3 to 6 months*

Escalate medical therapy by adding PPAR agonist[¶]

Is there a biochemical response (ie, alkaline phosphatase ≤ 1.5 times ULN) after 6 months of therapy?

Yes

No

Continue:

- UDCA
- PPAR agonist
- Laboratory monitoring every 3 to 6 months*

Continue:^Δ

- UDCA
- PPAR agonist

Further evaluation and management are guided by a hepatologist and may include:

- Evaluation for liver transplantation for progressive disease[◇]
- Investigational therapy

რატომ PPAR აგონისტები?

PPAR — peroxisome proliferator-activated receptors

ბირთვული რეცეპტორები, რომლებიც არეგულირებენ:

- ნაღვლის მჟავების მეტაბოლიზმს
- ლიპიდურ მეტაბოლიზმს
- ნაღვლის მჟავების ტრანსპორტს
- ანთებით პასუხს
- უჯრედულ სტრესს
- ფიბროზულ პროცესებს

PBC-ში PPAR-ის აქტივაცია იწვევს:

- ✓ ნაღვლის მჟავების ჰომეოსტაზის გაუმჯობესებას
- ✓ ანტიანთებით ეფექტს
- ✓ ქოლანგიოციტების დაცვას
- ✓ ანტიფიბროზულ ეფექტს

	PPAR-α	PPAR-δ
ძირითადი როლი	ნაღვლის მჟავების/ლიპიდების მეტაბოლიზმი	ქოლანგიოციტების დაცვა და ანთების კონტროლი
ნაღვლის მჟავები	↓ სინთეზი, ↑ ტრანსპორტი	ჰომეოსტაზის გაუმჯობესება
ანთება	↓	↓
ქოლანგიოციტები	↓ ოქსიდაციური სტრესი	↑ უჯრედული გადარჩენა
ფიბროზი	↓	↓

Elafibranor

- ორგმაგი PPAR- α / δ აგონისტი
- დოზა: 80 მგ ერთხელ დღეში
- მოქმედება:

PPAR- α / δ activation

- ნაღვლის მჟავების მეტაბოლიზმის გაუმჯობესება
- ნაღვლის მჟავების ტრანსპორტისა და დეტოქსიფიკაციის $\uparrow$
- ანთების $\downarrow$
- ქოლანგიოციტების დაზიანების $\downarrow$

- კლინიკური გამოყენება:

UDCA-ზე არასაკმარისი პასუხის მქონე PBC

ან
UDCA-ის აუტანლობა
შესაძლებელია UDCA-სთან კომბინაციაში ან მონოთერაპიის სახით.
დეკომპენსირებული ციროზის დროს არ გამოიყენება

Seladelpar

- სელექტიური PPAR- δ აგონისტი
- დოზა: 10 მგ ერთხელ დღეში
- მოქმედება:

PPAR- δ activation

- $\downarrow$ NF- κ B
- $\downarrow$ პროანთებითი ციტოკინები
- $\downarrow$ Th1/Th17 აქტივობა
- $\uparrow$ ნაღვლის მჟავების ტრანსპორტი
- $\downarrow$ ქოლანგიოციტების აპოპტოზი
- განსაკუთრებული კლინიკური უპირატესობა- ქავილის შემცირება

- კლინიკური გამოყენება:

UDCA-ზე არასაკმარისი პასუხის მქონე PBC

ან
UDCA-ის აუტანლობა
შესაძლებელია UDCA-სთან კომბინაციაში ან მონოთერაპიის სახით.

დეკომპენსირებული ციროზის დროს არ გამოიყენება

*Saroglitazar- ააქტიურებს PPAR- α და PPAR- γ , გადის კლინიკურ კვლევას, როგორც PBC თერაპია.

რეფერენსები:

- (1) European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology*. 2017;67:145–172.
- (2) Poupon R. Overview of the management of primary biliary cholangitis. In: Lindor KD, Robson KM, editors. *UpToDate* [Internet]. Waltham (MA): UpToDate, Inc.; updated Jun 29, 2026. Accessed June 20, 2026.
- (3) Gershwin ME, Selmi C. Pathogenesis of primary biliary cholangitis (primary biliary cirrhosis). *UpToDate*. Waltham (MA): UpToDate, Inc.; updated Jul 22, 2025.5. Accessed June 20, 2026.
- (4) Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DEJ, Lindor K, et al. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of primary biliary cholangitis. *UpToDate*. Waltham (MA): UpToDate, Inc.; updated Apr 25, 2025. Accessed June 12, 2026.