Клинические рекомендации

Первичный билиарный холангит

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:	**К74.3**
Возрастная группа:	**Взрослые**
Год утверждения:	**202__**

Разработчики клинических рекомендаций:

● Российское общество по изучению печени

● Российская гастроэнтерологическая ассоциация

●Ассоциация ревматологов России

● Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний

●Российское научное медицинское общество терапевтов

Оглавление

Список сокращений 4

Термины и определения 7

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 9

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 9

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 9

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 11

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 11

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 12

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 14

1.6.1 Клинические проявления ПБХ 14

1.6.2 ПБХ и другие иммуноопосредованные заболевания 15

1.6.3 Особые формы ПБХ 21

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 22

2.1 Жалобы и анамнез 23

2.2 Физикальное обследование 23

2.3 Лабораторные диагностические исследования 24

2.3.1 Основные лабораторные показатели 24

2.3.2 Иммунологическая диагностика 30

2.4 Инструментальные диагностические исследования 34

2.5 Иные диагностические исследования 38

2.5.1 Морфологическая диагностика 38

2.5.2 Диагностика в особых группах 42

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 47

3.1 Консервативное лечение 47

3.1.1 Немедикаментозное лечение 47

3.1.2 Лекарственное лечение 48
3.1.3 Симптоматическое лечение....55
3.1.4 Консервативная терапия в особых группах....65
3.2 Хирургическое лечение 75
3.2.1 Лечение портальной гипертензии....75
3.2.2 Трансплантация печени....76
3.3 Иное лечение: экстракорпоральные методы 81
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов....83
4.1 Реабилитация 83
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 83
5.1. Стратификация рисков прогрессирования и развития осложнений....83
5.2 Наблюдение....89
5.3 Профилактика....95
5.3.1 Профилактика ПБХ....95
5.3.2 Профилактика осложнений....95
6. Организация оказания медицинской помощи....97
6.1 Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию: 97
6.2 Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию: 97
6.3 Показания к выписке пациента из медицинской организации 97
6.4 Иные организационные технологии....98
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....98
Критерии оценки качества медицинской помощи 99
Список литературы....100
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 161
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций....168
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата....171
Приложение Б. Алгоритмы действий врача 175
Приложение В. Информация для пациента 180

Приложение Г1–ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....183

Список сокращений

АГМА — антитела к гладким мышцам

АИЗ — аутоиммунные заболевания

АИЗП — аутоиммунные заболевания печени

АИГ — аутоиммунный гепатит

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АМА — антимитохондриальные антитела

АМА-М2 — антимитохондриальные антитела М2

АНА — антинуклеарные антитела

АСТ — аспартатаминотрансфераза

ВВ — варикозные вены

ВГН — верхняя граница нормы

ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза

ГК — глюкокортикоиды

ГЦР — гепатоцеллюлярный рак

ЖКБ — желчнокаменная болезнь

ИБ — иммуноблотинг

ИМТ — индекс массы тела

ИГХ — иммуногистохимический

ИСТ — иммуносупрессивная терапия

ИФА — иммуноферментный анализ

КИ — клиническое исследование

КТ — компьютерная томография

КР — клинические рекомендации

ЛПВП — липопротеины высокой плотности

ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности

ЛПНП — липопротеины низкой плотности

МНО — международное нормализованное отношение

МПКТ — минеральная плотность костной ткани

МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография

НГН — нижняя граница нормы

НРИФ — непрямая реакция иммунофлюоресценции обетихолевой кислотой

ОБП — органы брюшной полости

ОБХК — обетихолевая кислота

ОР — относительный риск

ОШ — отношение шансов

ПБХ — первичный билиарный холангит

ПБХ/АИГ(ПСХ) — первичный билиарный холангит с признаками аутоимунного гепатита (первичного склерозирующего холангита), вариантный (overlap, перекрестный) синдром

ПБЦ — первичный билиарный цирроз

ПГ — портальная гипертензия

ПСХ — первичный склерозирующий холангит

ПЭ — печеночная энцефалопатия

РКИ — рандомизированное клиническое исследование

ТП — трансплантация печени

ТЭ — транзиентная эластография (эластометрия печени методом транзиентной эластографии)

УДХК — урсодезоксихолевая кислота

УДД — уровень достоверности доказательств

УУР — уровень убедительности рекомендаций

УЗИ — ультразвуковое исследование

ХЛИА — хемилюминесцентный иммунный анализ

ЦП — цирроз печени

ЩФ — щелочная фосфатаза

ЭМД — экстракорпоральные методы детоксикации

APRI (Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index) — индекс соотношения АСТ к тромбоцитам

AUROC — площадь под ROC-кривой

EASL (European Association for the Study of the Liver) — Европейская организация по изучению печени

FRAX (The Fracture Risk Assessment Tool) — инструмент оценки риска переломов

HLA (human leucocyte antigen) — человеческий лейкоцитарный антиген

IAIHG (International AutoImmune Hepatitis Group) — Международная рабочая группа по аутоиммунному гепатиту

IgG — иммуноглобулин G

IgM — иммуноглобулин M

ICAP (International consensus on ANA patterns) — Международный консенсус по паттернам антинуклеарных антител

MELD (The Model for End-Stage Liver Disease) — модель терминальной стадии заболевания печени

PAMP (pathogen-associated molecular patterns) — молекулярные паттерны, ассоциированные с патогенами

PDH-E2/M2 — Е2-субъединица пируватдегидрогеназного комплекса

NK (natural killers) — естественные киллеры

NKT-клетки — лимфоциты, экспрессирующие маркеры NK и Т-клеточные дифференцировочные антигены

TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) — трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование

TLR (toll like receptors) — toll-подобные рецепторы

Термины и определения

Аутоиммунный гепатит (АИГ) — иммуновоспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, развивающееся преимущественно у генетически предрасположенных лиц, с широким спектром клинических проявлений, сопровождающееся повышением уровня аланинаминотрансфераз и аспартатаминотрансфераз, характеризующееся, как правило, повышением иммуноглобулина G и (или) гамма-глобулинов, наличием аутоантител и морфологическими признаками активного портального/лобулярного гепатита, имеющее преимущественно благоприятный ответ на иммуносупрессивную терапию и прогрессирующее течение в отсутствие лечения.

АМА-негативный ПБХ — заболевание, соответствующее критериям ПБХ при отсутствии в сыворотке крови антимитохондриальных антител.

Дуктопения (или синдром исчезающих желчных протоков) — патологическое состояние, характеризующееся потерей междольковых желчных протоков в 50% и более портальных трактов, подтвержденное гистологическим заключением с оценкой не менее 11 портальных трактов.

Классический (или АМА-позитивный) первичный билиарный холангит — заболевание, соответствующее критериям ПБХ, при котором выявляются антимитохондриальные антитела.

Ответ на терапию — достижение целевых значений показателей в результате назначения лечения.

Первичный билиарный холангит (ПБХ) — аутоиммунное холестатическое заболевание печени, которое характеризуется наличием антимитохондриальных антител или специфических антинуклеарных антител, а по данным гистологического исследования —

негнойным гранулематозным лимфоцитарным холангитом мелких желчных протоков и дуктопенией.

Серонегативный ПБХ — заболевание, при котором наблюдаются лабораторные признаки холестаза и гистологические критерии ПБХ при отсутствии антимитохондриальных и специфических антинуклеарных антител (анти-sp100, анти-gp210).

Цветущие желчные протоки (florid duct lesion) — морфологический термин; очаговые поражения, характерные для ПБХ, включающие интенсивную воспалительную инфильтрацию и гибель желчных протоков.

Уровень достоверности доказательств — степень уверенности в том, что полученный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным.

Уровень убедительности рекомендаций — степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Первичный билиарный холангит (ПБХ, прежнее название — первичный билиарный цирроз (ПБЦ)) [1] — это аутоиммунное холестатическое заболевание печени, которое характеризуется наличием антимитохондриальных антител (АМА) или специфических антинуклеарных антител (АНА), а по данным гистологического исследования — негнойным гранулематозным лимфоцитарным холангитом мелких желчных протоков и дуктопенией [2]. ПБХ отличает хроническое прогрессирующее течение с развитием фиброза, а в терминальной стадии — цирроза печени (ЦП) и печеночной недостаточности.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Этиология и патогенез заболевания расшифрованы не полностью [3]. Важную роль играют генетические, эпигенетические, иммунологические факторы, а также факторы внешней среды [4]. На роль генетической предрасположенности указывает тот факт, что у каждого 20-го пациента с ПБХ наблюдается отягощенный семейный анамнез по заболеванию. Вероятность развития различной аутоиммунной патологии, в частности аутоиммунного тиреоидита, целиакии и склеродермии, выше как у больного ПБХ, так и его родственников. Несмотря на то что генетические факторы, очевидно, играют определенную роль в возникновении ПБХ, заболевание не является следствием единственной генетической мутации [5]. Предполагается наличие запускающего (триггерного) фактора у генетически восприимчивого индивидуума. Такими факторами могут быть курение, воздействие токсинов и инфекционных агентов, способных нарушить иммунологическую толерантность [3, 5]. Микробы могут выступать в качестве перекрестных антигенов и вызывать молекулярную мимикрию, инициируя аутоиммунные реакции против внутрипеченочных желчных протоков [4]. Полногеномный поиск ассоциаций (Genome-Wide Association Studies — GWAS) выявил множество генов, отвечающих за восприимчивость к ПБХ как в человеческих лейкоцитарных антигенах (human leucocyte antigen — HLA), так и в не-HLA-локусах [6]. Показано, что у европейцев *HLA DRB1*11* и *HLA-DRB1*13* обладают защитными свойствами по отношению к ПБХ [7].

В патогенез ПБХ вовлечена врожденная иммунная система, что подтверждается гранулематозным воспалением, гиперсекрецией провоспалительных цитокинов и иммуноглобулина М (IgM), повышением содержания NK- (natural killers — естественных киллеров) и NKT-клеток [8]. Молекулярные паттерны, ассоциированные с патогенами (pathogen-associated molecular patterns — PAMP), могут связываться с toll-подобными рецепторами (TLR) на поверхности клеток билиарного эпителия и клеток врожденной иммунной системы, тем самым выступая в качестве триггера для формирования иммунного ответа [9]. В свою очередь моноциты, активируемые PAMP через toll-подобные рецепторы, участвуют в модуляции или усилении адаптивного клеточного иммунного ответа через секрецию провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, -6, -12, фактор некроза опухоли-α) [10]. По мере прогрессирования ПБХ аномально накапливающиеся желчные кислоты могут передавать сигналы через различные ядерные рецепторы, регулируя тем самым иммунные реакции [3].

Адаптивный иммунитет также участвует в патогенезе ПБХ, на это указывает наличие в высокой концентрации АМА и увеличение числа антигенспецифичных $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клеток. $CD8^+$ Т-лимфоциты доминируют в лимфоцитарном инфильтрате ткани печени при ПБХ. Они экспрессируют FAS-лиганд и секретируют перфорины, что ведет к апоптозу билиарного эпителия [11]. У пациентов с ПБХ и их родственников снижено число регуляторных Т-лимфоцитов, что может объяснять снижение иммунологической толерантности при этом заболевании. Поврежденный билиарный эпителий может экспрессировать повышенные уровни молекул HLA II класса, и действовать как непрофессиональные антигенпрезентирующие клетки. Взаимодействие билиарного эпителия и Т-клеток может приводить к повреждению и потере желчных протоков — ключевой характеристике прогрессирования заболевания [12]. Изменение физиологии клеток эпителия желчевыводящих путей, в частности потеря так называемого защитного «бикарбонатного зонтика», ведет к накоплению гидрофобных желчных кислот, что еще более повышает чувствительность холангиоцитов к апоптозу. Роль цитотоксических желчных кислот в патогенезе заболевания подтверждает тот факт, что наиболее эффективными методами лечения ПБХ являются методы, включающие модуляцию гомеостаза желчных кислот, в отличие от иммуномодуляции [13, 14].

Таким образом, ПБХ отражает последствия иммунного и клеточного повреждения билиарного эпителия. Симптомы ПБХ обусловлены длительно существующим холестазом. Разрушение желчных протоков в конечном счете ведет к портальному воспалению, фиброзу и в итоге к ЦП и печеночной недостаточности [2, 3].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ПБХ болеют люди всех рас и этнических групп, но наблюдаются значительные географические особенности в распространенности заболевания [15–17]. В Европе заболеваемость и распространенность ПБХ составляют 0,3–5,8 и 1,9–40,2 на 100 тысяч населения соответственно [2, 3]. В Азиатско-Тихоокеанском регионе заболеваемость и распространенность ПБХ — 8,4 и 98,2–118,8 на 1 млн населения соответственно [3]. Достоверных данных по заболеваемости ПБХ в Российской Федерации в настоящее время нет [18].

Подавляющее большинство больных — это женщины среднего возраста. ПБХ обычно выявляется в возрасте 40–60 лет и исключительно редко встречается у лиц моложе 25 лет [19, 20]. Данные многочисленных исследований указывают на то, что ПБХ болеет 1 из 800–1000 женщин старше 40–45 лет [2, 15]. В исследованиях, проведенных в XX веке, соотношение женщин и мужчин составляло 9–10 : 1. В недавних популяционных исследованиях показано, что это соотношение может быть более низким — 2–5 : 1 [21–23]. Возможные причины таких сильных различий по полу разнообразны и до сих пор не полностью изучены. У мужчин заболевание чаще диагностируют в старшем возрасте и, как правило, на поздней стадии заболевания. Биохимический ответ на терапию урсодезоксихолевой кислотой** (УДХК**) у мужчин хуже, заболевание чаще прогрессирует до ЦП, у них выше, чем у женщин, риск смерти, трансплантации печени (ТП) и развития гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) [24, 25] (см. раздел 3.1.4.2 «ПБХ у мужчин»).

Эпидемиологические исследования демонстрируют тенденцию к росту распространенности и заболеваемости ПБХ в последние десятилетия, что может быть связано с повышенным воздействием неизвестного в настоящее время этиологического фактора внешней среды либо ростом числа пожилых людей, подверженных риску ПБХ, увеличением выживаемости пациентов на фоне лечения, а также улучшением диагностики заболевания [23, 26].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

К74.3 — первичный билиарный цирроз (первичный билиарный холангит).

При ПБХ с признаками других аутоимунных заболеваний печени (вариантные синдромы) диагноз устанавливается по ведущему процессу (ПБХ, аутоимунный гепатит

(АИГ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ)) (см. подробнее в разделах 1.6.2.1, 2.5.2).

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классификация, стадирование, стратификация риска

Общепринятой классификации ПБХ не существует. С точки зрения практической деятельности и стратификации риска осложнений наиболее удобным представляется разделение на раннюю (гистологическая стадия I–II) и позднюю (гистологическая стадия III–IV) стадии ПБХ, имеющие различные клинические, патогенетические и прогностические особенности [2, 28–30].

· Рекомендуется выделять раннюю и позднюю стадии ПБХ с целью стратификации риска осложнений на основании оценки определения уровней билирубина, альбумина в крови, жесткости печени и, при наличии, гистологических данных [2, 28–31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. Поскольку биопсия печени при ПБХ выполняется редко, для деления на стадии предложено использовать оценку жесткости печени, полученную методом транзиентной эластографии (ТЭ), и наличие/отсутствие отклонений в лабораторных показателях ее функции (сывороточный альбумин, билирубин) [2].

А. Критерии ранней стадии ПБХ:

1. Уровни билирубина и альбумина в сыворотке крови: оба параметра в пределах референтных значений.

2. Данные ТЭ печени: жесткость печени <9,3 кПа.

3. При наличии результатов патолого-анатомического исследования ткани печени: незначительный фиброз или его отсутствие.

Б. Критерии поздней стадии ПБХ:

1. Уровни альбумина и общего билирубина в сыворотке крови: билирубин > верхней границы нормы (ВГН) и (или) альбумин < нижней границы нормы (НГН) (при отсутствии других явных причин их отклонений).

2. Данные ТЭ печени: жесткость печени ≥9,3 кПа.

3. При патолого-анатомическом исследовании ткани печени: мостовидный фиброз или ЦП [2, 28–31].

Показатели жесткости печени, используемые для стадирования, постоянно пересматриваются. EASL (European Association for the Study of the Liver — Европейская организация по изучению печени) в 2017 г. на основании данных небольшого когортного клинического исследования (КИ) предложила считать пороговой цифрой 9,6 кПа [2, 32]. Но более поздний метаанализ определил среднее пороговое значение жесткости печени для стадии F3 в 9,28 кПа [31] (в практической деятельности целесообразно округлять до 9,3 кПа).

Дополнительно к стадии ПБХ по данным определения жесткости печени возможно указывать риск осложнений: низкий, средний и высокий (<8, 8–15, >15 кПа, соответственно) [33] (см. раздел 5.1 «Стратификация рисков прогрессирования и развития осложнений»).

При описании отдельных фенотипов и особых форм ПБХ возможно использовать термины:

- классический (АМА-позитивный) ПБХ;
- АМА-негативный (анти-gp210/анти-sp-100-позитивный ПБХ) (см. разделы 1.6.3 «Особые формы», 2.3.2 «Иммунологическая диагностика»);
- серонегативный ПБХ (АМА/анти-gp210/анти-sp-100-негативный ПБХ);
- ПБХ с признаками АИГ (ПБХ/АИГ), ПБХ с признаками ПСХ (ПСХ/АИГ) (также называемые вариантные синдромы) (см. раздел 1.6.2.1) [2, 39–41].

Морфологические классификации.

Предложены многочисленные морфологические классификации ПБХ (см. приложение А3.2). Основные классификации, созданные в XX веке (P. J. Scheuer, 1967; H. Popper, F. Schaffner, 1970; J. Ludwig, 1978) [34–37], стадируют ПБХ прежде всего на основании распространенности поражения и выраженности фиброза:

стадия I — ограниченное портальное воспаление с выраженным поражением желчных протоков или без него;

стадия II — перипортальное поражение, распространяющееся в печеночную паренхиму (интерфейсный гепатит);

стадия III — формирование фиброзных септ в исходе повреждения паренхимы печени;

стадия IV — формирование ЦП [43].

Y. Nakanuma et al. (2013) разработана система оценки, которая вводит новую концепцию градации ПБХ, оценивает активность холангита, активность гепатита и определяет стадию заболевания на основе наличия фиброза, отложения орсеин-положительных гранул и утраты желчных протоков. Она продемонстрировала наибольшую прогностическую ценность, особенно в отношении развития ЦП и его осложнений [97, 184, 185], но требует дополнительной окраски орсеином. Система оценки, D. Wendum et al., оценивает фиброз, дуктопению и интерфейсный гепатит по отдельности, показала хорошую корреляцию с лабораторными показателями состояния печени [38].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.6.1 Клинические проявления ПБХ

ПБХ не имеет строго специфичной клинической симптоматики, нередко протекает бессимптомно в течение многих лет и диагностируется на основании изменения лабораторных показателей, выявленных при рутинном обследовании. Бессимптомное течение ПБХ затрудняет своевременную диагностику данного заболевания и, как правило, приводит к обращению за медицинской помощью пациентов на поздних стадиях (в том числе на стадии декомпенсированного ЦП) [2, 22]. Течение ПБХ в 36–89% случаев приобретает симптоматический характер за период от 4,5 до 17,8 года, и среднее время от постановки диагноза до появления симптомов колеблется от 2 до 4,2 года [43].

Слабость/утомляемость/усталость являются одним из наиболее распространенных симптомов и для 50–78% пациентов с ПБХ могут служить единственным проявлением заболевания. Они носят относительно постоянный характер или, медленно прогрессируя, с течением времени оказывают значительное негативное влияние не только на качество жизни, но и на общую выживаемость [43]. Слабость/утомляемость/усталость также ассоциированы с ортостатической гипотензией, дневной сонливостью, когнитивными нарушениями [44–47].

Кожный зуд — второй по распространенности симптом при ПБХ, от которого страдают от 40 до 80% пациентов [48]. Этот симптом не является патогномоничным для ПБХ, может возникнуть на любой стадии заболевания [49], его интенсивность может варьировать, часто не имея четкой связи со стадией или активностью заболевания [2, 45, 47]. Зуд чаще всего усиливается в ночное время, преимущественно на ладонях и подошвах, но может распространяться на другие участки тела с интенсивностью от легкого до нестерпимого, нередко приводя к бессоннице, усугублению усталости, депрессии, значительному ухудшению качества жизни, социальной изоляции и суициду [50]. На поздних стадиях заболевания часто отмечается снижение интенсивности зуда [48].

Результаты физикального обследования пациентов с ПБХ значительно варьируют и зависят от стадии заболевания. Часто встречаются кожные изменения, такие как гиперпигментация, экскориации, ксантомы и ксантелазмы, а также желтизна кожных покровов и слизистых. У бессимптомных пациентов физикальный осмотр может не выявить никаких отклонений. По мере прогрессирования болезни выявляются гепато– и спленомегалия, а также другие признаки портальной гипертензии (ПГ) и ЦП.

У пациентов с тяжелым холестазом и (или) на поздней стадии болезни могут наблюдаться признаки стеатореи, вплоть до развития клинической картины дефицита жирорастворимых витаминов [51].

Нарушение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) при ПБХ не имеет клинических проявлений до формирования остеопоретических переломов с развитием симптоматики в зависимости от локализации перелома. Типичный признак компрессионного перелома тел позвонков — боль в области спины, часто хроническая, однако яркой клинической картины может не быть, и только при физикальном обследовании выявляется уменьшение роста и (или) кифотическая деформация позвоночника («вдовий горб») (подробно см. клинические рекомендации (КР) «Патологические переломы, осложняющие остеопороз») [52].

1.6.2 ПБХ и другие иммуноопосредованные заболевания

1.6.2.1 Вариантные синдромы ПБХ/АИГ и ПБХ/ПСХ

АИГ, ПБХ и ПСХ в настоящее время рассматриваются как самостоятельные АИЗП [27, 53]. Однако в ряде случаев у пациентов могут одновременно наблюдаться клинические, биохимические, серологические и гистологические признаки сразу нескольких этих заболеваний [27, 53].

Эксперты — составители данных клинических рекомендаций поддерживают предложение International AutoImmune Hepatitis Group (Международная рабочая группа по АИГ, IAIHG, 2011) [27], согласно которому АИЗП следует классифицировать в соответствии с преобладающими признаками АИГ, ПБХ, ПСХ, и пациенты с перекрывающимися признаками не рассматриваются как страдающие несколькими нозологическими формами. Эта номенклатура призвана упростить процесс постановки, формулировки диагноза и выбора терапии для практикующих врачей [27]. В англоязычной литературе последние время используется и поддержан IAIHG термин вариантный синдром ПБХ – АИГ [582] (понятие «вариантный синдром» используется для описания атипичного течения известного заболевания). Термин overlap syndrome (перекрестный синдром) последние годы перестает применяться, так как не отражает сущность состояния.

Описаны ПБХ с признаками АИГ и ПБХ с признаками ПСХ/ПСХ мелких протоков, а также АИГ с обоими холестатическими заболеваниями — ПБХ и ПСХ [27, 53]. Данные о заболеваемости и распространенности вариантных синдромов ПБХ разнятся, что объясняется отсутствием единых валидированных критериев диагностики. До 13% [54] пациентов с АИГ имеют признаки ПБХ [53]. При ПБХ признаки АИГ выявляются у 8–10% пациентов [55]. Признаки ПБХ и АИГ чаще возникают одновременно, но могут дебютировать последовательно в разном порядке [56].

Описаны единичные случаи и серии клинических наблюдений вариантного синдрома ПБХ/ПСХ, большинство зарегистрированы у женщин в возрасте 35–72 лет [57, 58]. Ранними симптомами ПБХ/ПСХ являются слабость, утомляемость, кожный зуд [59]. При прогрессировании заболевания симптомы обусловлены развитием осложнений ЦП, холестаза, стриктурами крупных желчных протоков и др. [57].

Аналогично классическим формам ПБХ, АИГ и ПСХ, пациенты с вариантным синдромом ПБХ на ранних стадиях могут не иметь симптомов [60, 61], а у до 50% пациентов на момент постановки диагноза наблюдаются только изменения лабораторных печеночных маркеров [2, 56, 59].

ПБХ/АИГ имеет худший прогноз в сравнении с классическим течением ПБХ. В шестилетнем наблюдательном исследовании 135 пациентов с ПБХ, из которых 29 имели ПБХ/АИГ, последние чаще имели осложнения, такие как ПГ, а также худший прогноз для жизни до ТП [62]. В крупном исследовании, включавшем ретроспективную оценку 142 594 карт пациентов, пациенты с вариантным синдромом имели худший прогноз с высокой частотой осложнений ЦП и риска сепсиса [63].

1.6.2.2 ПБХ и другие иммуноопосредованные заболевания

ПБХ более чем в половине случаев сочетается с другими иммунозависимыми, прежде всего аутоиммунными заболеваниями (АИЗ), что обусловлено существованием общих патогенетических механизмов, включая генетическую предрасположенность [6, 64]. Свыше 80% генетических локусов, определяющих предрасположенность к развитию ПБХ, перекрываются с локусами, ассоциированными с другими АИЗ [65, 66].

Показана взаимосвязь между ПБХ и другими АИЗ: ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, синдромом Шегрена, системной склеродермией, аутоиммунным тиреоидитом, воспалительными заболеваниями кишечника, псориазом и другими [67–71].

АИЗ, коморбидные с ПБХ, могут манифестировать в любое время — как до, так и после формирования развернутой клинической картины основного заболевания и обусловливать поражение широкого круга органов и систем.

Систематический обзор и метаанализ (включено 129 публикаций и 133 исследований) показали, что при ПБХ наиболее распространенным заболеванием был синдром Шегрена (21,4% против 3% у людей без ПБХ), за ним следовали соответственно синдром Рейно (12,3% против 1%), ревматоидный артрит (5% против 3%), системная склеродермия (3,7% против 0%) и системная красная волчанка (2% против 0%) [72]. Часто выявляемым при ПБХ заболеванием является аутоиммунный тиреоидит (см. таблицу 1). Из-за коморбидных АИЗ у пациентов с ПБХ часто встречаются такие симптомы, как сухость слизистых глаз и (или) ротовой полости, артралгии, миалгии.

Таблица 1. Спектр аутоиммунных коморбидных заболеваний, наиболее часто выявляемым у пациентов с ПБХ [70, 564–569]

Коморбидное заболевание		Распространенность среди пациентов с ПБХ, %
Система органов	Нозологическая форма	
Железы внутренней секреции	Аутоиммунный тиреоидит	5,6–23,6
	Сахарный диабет 1-го типа	1,7
	Ревматоидный артрит	1,8–5,6

Скелетно-мышечная-система/соединительная ткань	Болезнь Шегрена	3,5–73
	Системная красная волчанка	0–3,7
	Системная склеродермия	1,4–12,3
Желудочно-кишечный тракт	Целиакия	1,7–11,8
Кожа	Псориаз	2–5
Железы внутренней секреции	Аутоиммунный тиреоидит	5,6-23,6
	Сахарный диабет 1 типа	1,7
Скелетно-мышечная-система/соединительная ткань	Ревматоидный артрит	1,8-5,6
	Болезнь Шегрена	3,5-73
	Системная красная волчанка	0-3,7
	Системная склеродермия	1,4-12,3

Высокая распространенность сопутствующей ПБХ иммунопатологии, в спектре которой значимо преобладают системные аутоиммунные ревматические заболевания, возможность их стертого, латентного течения диктуют необходимость высокого уровня диагностической настороженности в ходе курации данной категории больных (см. разделы 2.5.2 «Диагностика в особых группах» и 3.1.4.6 «Лечение при иммуноопосредованных заболеваниях, ассоциированных с ПБХ»). Наличие сопутствующих АИЗ дополняет клиническую характеристику ПБХ, что позволяет выделять его различные фенотипы (варианты), но не оказывает влияния на исход ПБХ [73].

Тотальный скрининг всех пациентов с ПБХ для исключения сопутствующих АИЗ нецелесообразен. Но при наличии клинического подозрения на сосуществование другого АИЗ необходимо провести соответствующее обследование [2, 74] (см. таблица 2, а также раздел 2.5.2 «Диагностика в особых группах»).

Таблица 2. Спектр клинических проявлений, позволяющих заподозрить развитие коморбидной ревматической патологии, ассоциированной с ПБХ, и основные выявляемые при обследовании изменения [219, 222, 570–572].

Клинические симптомы	Нозологические формы	Основные изменения, выявляемые при обследовании
Артралгия, артрит, утренняя скованность	Ревматоидный артрит (наиболее характерно). Системная красная волчанка (высоко характерно). Системная склеродермия (характерно), болезнь Шегрена (возможно), оверлап-синдром, смешанное заболевание соединительной ткани (характерно)	Синовит. Повышение острофазовых показателей (С-реактивного белка, СОЭ), выявление ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинированному пептиду, антинуклеарных антител (АНА)
Сухой синдром (ксеростомия, ксерофтальмия)	Болезнь Шегрена (наиболее характерно)	Обьективизация проявлений сухого синдрома по данным теста Ширмера, сиалометрии, Нарушения структуры слюнных желез по данным УЗИ слюнных желез. Повышение острофазовых показателей (С-реактивного белка, СОЭ), выявление АНА, ревматоидного фактора, анти-Ro/SSA, анти-Ro52-аутоантител
Паротит (увеличение околоушных слюнных желез)		

Синдром Рейно	Системная склеродермия (наиболее характерно). Системная красная волчанка, смешанное заболевание соединительной ткани, оверлап-синдром (возможно)	Изменения по данным капилляроскопии ногтевого ложа, КТ органов грудной клетки (интерстициальные изменения), эхокардиографии (перикардит), оценке функции внешнего дыхания, диффузионной способности легких. Выявление АНА, антител к топоизомеразе-1, белкам центромер, РНК-полимеразе III.
Склеродактилия (локальное утолщение и уплотнение кожи пальцев рук), отечность кистей, язвы или рубцовые изменения кончиков пальцев	Системная склеродермия (наиболее характерно). Оверлап-синдром, смешанное заболевание соединительной ткани (характерно)	
Телеагиэктазии	Системная склеродермия (наиболее характерно)	
Эритематозные высыпания на скулах — «бабочка», фотосенсибилизация, дискоидные очаги на коже	Системная красная волчанка (наиболее характерно)	Изменения в клиническом анализе крови (цитопения), в общем анализе мочи (протеинурия, гематурия), снижение фильтрационной способности почек. Выявление АНА, антител к двуспиральной ДНК, кардиолипину, снижение уровней С3 и С4 компонентов комплемента. Выявление серозита (при эхокардиографии, рентгенографии и КТ органов грудной клетки)
Лихорадка неясного генеза, клинические проявления серозита (перикардит, плеврит)		

1.6.3 Особые формы ПБХ

Выделяют особые формы, или варианты, ПБХ, отличающиеся от классической формы: ПБХ/АИГ и ПБХ/ПСХ (вариантные синдромы, рассмотрены выше в разделе 1.6.2.1.); серонегативный ПБХ; АМА-негативный и серонегативный ПБХ, а также изолированную АМА-позитивность без лабораторных признаков холестаза.

Серонегативный ПБХ характеризуется наличием лабораторных признаков холестаза и гистологических критериев ПБХ при отсутствии АМА и специфических АНА (анти-sp100, анти-gp210). Встречается, по данным некрупных когорт, в 9,75–22% случаев ПБХ [75, 76]. У таких пациентов в 30% случаев могут быть обнаружены АНА, но неспецифичные для ПБХ. Остальные признаки заболевания при серонегативном ПБХ сопоставимы с таковыми при классическом ПБХ [76].

АМА-негативный ПБХ — форма заболевания, при которой отсутствуют АМА, но определяются специфические АНА (анти-sp100, анти-gp210) в сочетании с лабораторными признаками холестаза и (или) гистологическими критериями ПБХ. Встречается чаще остальных особых форм ПБХ. Характеризуется менее выраженным кожным зудом и более частой ассоциацией с другими АИЗ [77]. По некоторым данным, при АМА-негативном ПБХ уровень лабораторных показателей холестаза и иммуноглобулина G (IgG) в сыворотке крови несколько ниже [77], а концентрация сывороточных γ-глобулинов выше, чем при классическом ПБХ [78]. Также у этих пациентов реже выявляются *DRB1*08* и *DQB1*04* [79]. Морфологические изменения при АМА-негативном ПБХ мало отличаются от АМА-позитивной формы, демонстрируя лишь несколько более выраженное повреждение и дуктопению [80, 81]. Частота ответа на терапию УДХК** АМА-негативного ПБХ считается сопоставимой с классической формой ПБХ [82], однако имеются данные о худшем прогнозе, чем при АМА-положительном ПБХ, что, возможно, является следствием поздней диагностики этой формы [83].

АМА-позитивность без биохимических и клинических проявлений холестаза. Специфические АМА обнаруживаются как у здоровых людей, так и при других АИЗ — при АИГ, воспалительных миопатиях. В то же время известно, что АМА-М2 могут циркулировать в сыворотке крови за месяцы и даже годы до клинико-лабораторной манифестации ПБХ [84]. Однако риск развития ПБХ при этом довольно низкий: пятилетняя заболеваемость ПБХ среди пациентов с нормальной щелочной фосфатазой (ЩФ) и обнаружением АМА составляет 4,2–16,0% [85, 86]. Но по данным некрупных исследований

более 80% АМА-позитивных людей без исходных лабораторных маркеров холестаза имеют гистологические признаки ПБХ [87, 88].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза /состояния.

· Рекомендуется для установления пациентам диагноза ПБХ использовать следующие критерии:

а) повышение активности сывороточной ЩФ >1,5 ВГН в течение более 24 нед., сопровождающееся повышением активности ГГТ;

б) патогномоничные аутоантитела (АМА/АМА-М2, и (или) анти-spl00, и (или) анти-gp210);

в) типичные для ПБХ гистологические признаки (негнойный деструктивный холангит, утрата междольковых желчных протоков).

Для постановки диагноза достаточно выявить два критерия [43, 47, 135, 161, 178].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. К критериям ПБХ относят [43, 161, 178]:

1) повышение уровня ЩФ >1,5 ВГН, которое не может быть объяснено другими заболеваниями. При классическом течении ПБХ ЩФ постоянно повышена (при отсутствии лечения), и для постановки диагноза необходимо минимум двукратное выявление ее повышения в течение 24 нед. Печеночное происхождение ЩФ подтверждается одновременным повышением ГГТ [161]. При этом должны быть исключены другие причины холестаза (например, внепеченочный холестаз с помощью визуализирующих исследований) [47];

2) наличие АМА/АМА-М2 или других специфических аутоантител к ПБХ (анти-spl00 или анти-gp210) (см. раздел 2.3.2 «Иммунологическая диагностика»);

3) гистологические признаки негнойного деструктивного холангита и деструкции междольковых желчных протоков [43] (см. раздел 2.5.1 «Морфологическая диагностика»).

При наличии критериев а и б для постановки диагноза ПБХ биопсия печени (чрескожная биопсия печени, биопсия печени при помощи лапароскопии) и патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала пункционной биопсии печени не требуются.

Рекомендуется провести прием (осмотр, консультацию) врача-гастроэнтеролога первичный пациентам с предполагаемым ПБХ, а при недоступности — прием (осмотр, консультацию) врача-терапевта первичный или прием (осмотр, консультацию) врача общей практики (семейного врача) первичный для назначения обследования и лечения [15, 89].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

2.1 Жалобы и анамнез

Сбор жалоб и анамнеза при ПБХ проводится по стандартным принципам. Жалобы могут отсутствовать (асимптомный ПБХ). Характерные жалобы при ПБХ — слабость/утомляемость, кожный зуд, изменения кожи и слизистых (сухость, гиперпигментация, ксантомы/ксантелазмы) и т. п. — подробно описаны в разделе 1.6.1 «Клинические проявления ПБХ».

При сборе анамнеза следует уточнить факторы риска развития других заболеваний печени, которые могут протекать с холестазом (лекарственный анамнез, а также потребление фитопродуктов, биологически активных добавок, вредные привычки, сведения о перенесенных или хронических инфекциях, перенесенные абдоминальные операции и пр.). Необходимо выявить, когда появились первые признаки заболевания (жалобы, симптомы, изменение гепатоспецифичных лабораторных данных). Имеет значение наследственный анамнез. Требуется оценить коморбидный статус (установленные ранее другие АИЗ и заболевания, которые могут повлиять на состояние печени и лечение), а также выявить возможные признаки метаболического синдрома и АИЗ, не диагностированных ранее.

2.2 Физикальное обследование

Осмотр, пальпация, перкуссия у пациентов с ПБХ проводятся по стандартному протоколу. При осмотре внешние проявления могут полностью отсутствовать.

Наиболее часто при осмотре пациента с ПБХ выявляются различные изменения кожных покровов: гиперпигментация и сухость кожных покровов, следы расчесов, ксантелазмы век, ксантомы в области суставов, сухожилий, ягодиц [2]. Желтушность кожных покровов развивается, как правило, через 6 месяцев — 2 года от появления кожного зуда при отсутствии лечения. Может наблюдаться прогрессирующая потеря массы тела и стеаторея [41].

Следует обращать внимание на признаки АИЗ, ассоциированных с ПБХ: увеличение размеров щитовидной железы, глазные симптомы (признаки заболевания щитовидной железы), изменения кожи и слизистых (зоны депигментации (витилиго), сетчатое ливедо, сухость, цианоз, признаки кожного васкулита), изменения кончиков пальцев рук (склеродактилия, признаки синдрома Рейно), изменения формы и подвижности суставов и т. п. [90].

При пальпации, возможно, но не обязательно, обнаружение признаков гепатомегалии различной степени выраженности [41]. При формировании фиброза консистенция печени будет меняться в сторону уплотнения с потерей эластичности, а при ЦП пальпаторно будет определяться острый, иногда бугристый край печени. На стадии ЦП возможно выявление сосудистых звездочек, спленомегалии, асцита, отеков, саркопении, признаков печеночной энцефалопатии (ПЭ). Для выявления признаков декомпенсации ЦП следует руководствоваться КР «Цирроз и фиброз печени».

2.3 Лабораторные диагностические исследования

2.3.1 Основные лабораторные показатели

· Рекомендуется пациентам с предполагаемым или установленным ПБХ выполнить общий (клинический) анализ крови, исследование скорости оседания эритроцитов (СОЭ) для своевременного выявления цитопении, признаков ассоциированных с ПБХ заболеваний [2, 41, 91, 92, 574].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. У пациентов с ПБХ часто наблюдается ускорение СОЭ [92]. Отклонения в гемограмме обычно возникают на стадии ЦП (тромбоцитопения, а также анемия, лейкопения). При этом тромбоцитопения и лейкопения имеют прогностическое значение [2, 93]. Изменение параметров общего (клинического) анализа крови (анемия, лейкопения)

может указывать на ассоциированные с ПБХ внепеченочные АИЗ — аутоиммунную гемолитическую анемию, тромбоцитопеническую пурпуру и др. [73, 93].

· Рекомендуется у всех пациентов с клиническими или иными признаками хронического холестаза рассматривать диагноз ПБХ и выполнять определение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови, определение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) в крови для своевременного установления диагноза [2, 91, 94].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. Холестаз считается хроническим при продолжительности более 6 мес. [2]. Он может протекать бессимптомно или проявляться гепатогенной слабостью/утомляемостью, кожным зудом, дискомфортом в правом подреберье и желтухой, развитием ксантом и ксантелазм [95]. Из сывороточных маркеров холестаза диагностически значимым для ПБХ считается повышение активности ЩФ >1,5 ВГН [2, 96] и является ранним признаком заболевания [91, 97]. Печеночное происхождение повышенной активности ЩФ подтверждается одновременным увеличением активности ГГТ, так как при внутрипеченочном холестазе наблюдается корреляция между этими показателями [2, 47, 91]. Повышенный уровень ГГТ может наблюдаться до увеличения активности ЩФ [98]. Возможен ранний ПБХ при нормальном уровне ЩФ [87] (см. разделы 1.6.3 «Особые формы ПБХ», 2.5.2 «Диагностика в особых группах»).

Выявление хронического холестаза требует исключения внепеченочной билиарной обструкции с помощью визуализирующих методов исследований (см. раздел 2.4 «Инструментальные диагностические исследования»).

· Рекомендуется пациентам с установленным или предполагаемым диагнозом ПБХ выполнить определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови и определение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови для дифференциальной диагностики ПБХ, выявления признаков ПБХ/АИГ (вариантный синдром), расчета индексов, направленных на стратификацию риска [2, 94].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. Для ПБХ характерно умеренное повышение трансаминаз, может наблюдаться их нормальный уровень [41, 91, 94]. Если у пациента с ПБХ уровень АЛТ (АСТ) >5 ВГН, следует обсуждать вопрос о возможном ПБХ/АИГ [27] (подробнее см. в разделе 2.6.2.1 «Диагностика ПБХ/АИГ, ПБХ/ПСХ»).

Соотношение АСТ/АЛТ у пациентов с ПБХ исследовалось как возможный маркер развития ЦП [99, 100]. Показано, что повышение соотношения АСТ/АЛТ >1,1 является предиктором ЦП у пациентов с ПБХ [99], хотя чувствительность этого метода низкая [100].

· Рекомендуется пациентам с установленным или предполагаемым диагнозом ПБХ выполнить исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, исследование уровня альбумина в крови для оценки функции печени, определения стадии заболевания и стратификации риска неблагоприятных исходов [2, 15, 101].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. Повышение уровня общего билирубина и снижение альбумина — обычно признаки поздней стадии заболевания [15]. Причиной развития гипербилирубинемии (преимущественно за счет конъюгированной (прямой, связанной) фракции) является прежде всего нарушение оттока желчи вследствие повреждения желчных протоков [91], а ее выраженность определяется тяжестью дуктопении и билиарного ступенчатого некроза [102]. Сывороточный билирубин считается основным предиктором неблагоприятного исхода при ПБХ [2, 103] и входит в основные индексы прогноза (см. раздел 5.1 «Стратификация рисков прогрессирования и развития осложнений»).

Повышение билирубина может наблюдаться при первичной манифестации. В 9% случаев холестатическая желтуха наблюдалась у пациентов с ранними гистологическими стадиями ПБХ, но с морфологическими признаками выраженного поражения желчных протоков и длительного холестаза [104].

При формировании печеночной недостаточности развивается снижение уровня альбумина при сохраняющемся нормальном либо незначительно сниженной концентрации общего белка [91]. Альбумин сыворотки крови — не только показатель синтетической функции печени, но и маркер нутриционных нарушений и фактор прогноза [91, 105].

На основании уровней сывороточного альбумина и билирубина может быть оценена печеночная функция по шкале альбумина — билирубина (ALBI) (см. приложение Г5). В КИ с участием 409 пациентов с ПБХ площади под ROC-кривыми (AUROC) через 3, 5 и 10 лет после начала наблюдения составили для индекса ALBI 0,94; 0,91 и 0,90 соответственно и были выше, чем у шкалы Чайлд — Пью [101]. В другом КИ пороговое значение ALBI –2,24 эффективно выявляло пациентов с положительным ответом на терапию УДХК**, а ALBI – 2,07 эффективно исключало пациентов с ПБХ с низким риском пятилетних событий, связанных с печенью [106].

Вышеуказанные лабораторные показатели используются для определения прогностического класса ЦП по Чайлд — Пью и расчета MELD (The Model for End-Stage Liver Disease — модель терминальной стадии заболевания печени (см. приложения Г1, Г3) [107].

· Рекомендуется пациентам с ПБХ выполнить определение общего (клинического) анализа мочи для выявления ассоциированных заболеваний [108–112].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. В нескольких крупномасштабных КИ «случай — контроль» показана ассоциация ПБХ с рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей [110–112]. Кроме того, ПБХ ассоциирован с рядом заболеваний почек, прежде всего с дистальным почечным канальцевым ацидозом, реже — синдромом Фанкони, мембранозной нефропатией, микроскопическим полиангиитом и тубулоинтерстициальным нефритом [108, 109, 113, 114].

· Рекомендуется отдельным пациентам с ПБХ выполнить исследования уровня креатинина, натрия в крови для оценки функции почек, выявления ассоциированных с ПБХ заболеваний и осложнений, оценки показаний к ТП [15, 108, 117].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. Указанная выше ассоциация ПБХ с рядом заболеваний почек определяет необходимость оценки их функции (уровень креатинина с расчетом показателя скорости клубочковой фильтрации). Снижение уровня креатинина отражает дефицит мышечной ткани (саркопению) и является неблагоприятным прогностическим маркером [115]. Оценка

функции почек важна при планировании терапии фибратами [116] и на поздних стадиях заболевания. У пациентов с ЦП креатинин используется для расчета MELD и ее модификаций (см. приложение Г3) [107]. Изменение уровня калия при ПБХ обычно вторично по отношению к заболеванию почек [117]. Гипонатриемия у пациентов с заболеваниями печени, включая ПБХ, ассоциирована с повышением смертности, обычно наблюдается у пациентов с декомпенсированным ЦП и печеночной недостаточностью [118]. Имеющаяся у пациентов с ПБХ гиперлипидемия может влиять на определение уровней электролитов (в особенности при использовании косвенных методов измерения), приводя к ложному снижению их значений [119].

· Рекомендуется пациентам с предполагаемым и установленным ПБХ определение международного нормализованного отношения и (или) определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, а у отдельных пациентов выполнение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза) для оценки тяжести заболевания, функции печени и косвенной оценки риска кровотечения/тромбоза [15, 120, 121].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. На ранней стадии ПБХ лабораторные показатели прокоагуляции, антикоагуляции и фибринолиза остаются в пределах нормы [91]. Но у части пациентов может возникать гиперкоагуляция [121]. При развитии печеночной недостаточности при ПБХ отмечается снижение синтеза плазменных факторов коагуляции, что находит отражение в повышении международного нормализованного отношения (МНО) [91, 107]. Следует учитывать, что при поздних стадиях ПБХ повышение МНО может быть результатом не снижения функции печени, а дефицита витамина К [120].

· Рекомендуется всем пациентам с предполагаемым ПБХ с целью дифференциальной диагностики провести скрининговые серологические исследования для исключения вирусных гепатитов В и С: определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови; определение антител класса М и класса G к ядерному антигену (anti-HBc IgM, anti-HBc IgG) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови ; определение суммарных антител классов М и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

· Рекомендуется пациентам с ПБХ выполнить исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в крови, исследование уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови, исследование уровня триглицеридов в крови для выявления нарушений липидного обмена [2, 15, 122, 575].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. Гиперлипидемия — типичное проявление холестаза, наблюдается у 80% пациентов с ПБХ [122]. Характерно повышение общего холестерина, который не имеет негативного влияния на кардиоваскулярный риск у пациентов с ПБХ [123]. На ранней стадии ПБХ повышается содержание липопротеинов очень низкой плотности и ЛПНП и значительно повышается ЛПВП. По мере прогрессирования заболевания уровень ЛПНП может увеличиваться, а ЛПВП снижается (но остается повышенным). Часть избыточного ЛПНП при ПБХ состоит из аномальной липопротеиновой частицы (липопротеина Х), которая богата свободным холестерином и фосфолипидами и является антиатерогенной. Уровень триглицеридов обычно нормальный или слегка повышен [123–125]. Поскольку у пациентов с ПБХ повышен преимущественно уровень ЛПВП, но не ЛПНП, у них обычно не возникает повышенного риска смерти от атеросклеротических заболеваний (в отличие от пациентов с гиперлипидемией без ПБХ) [122, 123]. Оценка сердечно-сосудистых рисков при ПБХ и гиперлипидемии рассмотрена в разделе 5.1 «Стратификация рисков прогрессирования и развития осложнений».

· Не рекомендуется при ПБХ в рутинной клинической практике использовать расчетные индексы (патентованные и непатентованные лабораторные тесты) для неинвазивной диагностики фиброза [126].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. Неинвазивные лабораторные тесты (расчетные индексы) для диагностики фиброза широко применяются при многих заболеваниях печени, но при ПБХ их диагностическая ценность спорна. Преимущественно на небольших выборках изучалась возможность использования при ПБХ для стадирования и оценки прогноза таких тестов,

как индекс фиброза на основе четырех факторов (FIB-4), индекс соотношения АСТ к тромбоцитам (APRI), FibroTest, тест повышенного фиброза печени (The Enhanced Liver Fibrosis, ELF) (последний не зарегистрирован в РФ) [100, 127–134].

Считается, что сывороточные тесты для оценки фиброза должны иметь AUROC 0,85–0,90 [100], но при ПБХ изучавшиеся тесты не достигают указанных значений в большинстве исследований (см. также раздел 2.6.3 «Стратификация рисков»).

У пациентов с ПБХ на стадии ЦП объем дополнительных лабораторных и инструментальных обследований определяется в соответствии с актуальной версией КР «Цирроз и фиброз печени» для своевременного выявления осложнений [107].

2.3.2 Иммунологическая диагностика

У пациентов с ПБХ обнаружено более 60 типов аутоантител, но лишь некоторые считаются специфичными для ПБХ. Сывороточные АМА — основной иммунологический маркер ПБХ [2, 43, 135–138]. АМА — гетерогенная группа аутоантител, реагирующих с различными белками, расположенными на внутренней и наружной мембранах митохондрий (М1-М9). При ПБХ АМА вырабатываются преимущественно к антигену внутренней мембраны митохондрий М2, представляющему собой Е2-субъединицу пируватдегидрогеназного комплекса (PDH-E2/M2), входящего в состав дегидрогеназных комплексов 2-оксикислот (2-OADC). АМА-М2 (АМА к PDH-E2/M2) — патогномоничный, наиболее специфичный маркер ПБХ, встречающийся у 90–95% пациентов [43, 136, 139]. Прочие разновидности ПБХ-ассоциированных АМА распознают другие компоненты 2-OADC (Е2-субъединицу оксоглутаратдегидрогеназного комплекса (OGDC-E2), Е2-субъединицу дегидрогеназного комплекса 2-оксикислот с разветвленной цепью (BCOADC-E2), Е1α-субъединицу и Е3 — связывающий белок PDH), но выявляются реже, чем АМА-М2 [135, 136, 140, 141].

Если пациенту выполнена непрямая реакция иммунофлюоресценции (НРИФ) на клеточной линии НЕр-2, то наличие АМА можно предположить благодаря митохондриальному/ретикулярному окрашиванию цитоплазмы (тип свечения цитоплазматический, митохондриальный — АС-21 в соответствии с номенклатурой Международного консенсуса по паттернам АНА (International consensus on ANA patterns — ICAP), диагностический титр ≥1 : 160) [142]. Сходный с АМА тип свечения демонстрируют

и другие цитоплазматические аутоантитела, например антитела к кардиолипину [143]. Выявление антител с помощью НРИФ возможно подтверждать антиген-специфическими тестами, в том числе иммуноферментным анализом (ИФА), лайн-блотом или иммунохемилюминесценцией.

Определение других субтипов АМА, в том числе антител к OGDC-E2, BCOADC-E2, E1α и E3-связывающему белку PDH, а также к рекомбинантному антигену MIT3, содержащему иммунодоминантные участки PDH-E2, BCOAD-E2, OGDC-E2, осуществляется с помощью ИФА, хемилюминисцентный иммунный анализ (ХЛИА) и иммуноблотинг ИБ и обычно не требуется в рутинной клинической практике [135, 140, 141, 143–145]. АНА при ПБХ могут быть направлены к специфическим мишеням — мембранному белку ядерной поры gp210 и ядерному антигену sp100 [145, 146]. У АМА-негативных больных ПБХ антитела к sp100 и (или) gp210 выявляются в 20–35% случаев [135, 136, 147–150]. При использовании НРИФ на клеточной линии HEp-2 могут быть выявлены такие типы свечения, как множественные точки в ядре (ICAP AC-6) и точечный мембранный ядерный (ICAP AC-12), характерные для антител к анти-sp-100 и анти-gp210 соответственно. Определение аутоантител осуществляется посредством подтверждающих тестов (ИБ, ИФА) [140, 142]. Совместно с анти-sp100 могут определяться антитела к белкам промиелоцитарного лейкоза (PML, sp140), также характеризующиеся типом ядерного свечения AC-6, но их клиническое значение неясно [3, 136, 142].

Кроме того, при ПБХ встречаются гомогенный (ICAP AC-1), центромерный (ICAP AC-3) и мелкогранулярный (ICAP AC-4) типы АНА. У 16% АМА-негативных пациентов с ПБХ выявляются антитела к центромерам (направленных против центромерных нуклеопротеинов, CENT-A, B, C) [136, 147]. В НРИФ на HEp-2-клетках данные аутоантитела индуцируют ядерный центромерный тип свечения (паттерн AC-3), к подтверждающим тестам относятся ИФА, ИБ, ХЛИА и мультиплексный иммунный анализ [142]. При ПБХ обнаружение этих аутоантител имеет ограниченную ценность, так как эти антитела являются диагностическими маркерами ряда АИЗ, ассоциированных с ПБХ (лимитированная системная склеродермия, синдром Рейно, болезнь Шегрена) [142, 147].

Описаны новые дополнительные иммунологические маркеры ПБХ — антитела к Kelh-like 12 и Hexokinase-1. Частота их обнаружения составляет 10–35% [3], но их диагностическое и прогностическое значение нуждается в уточнении [3, 145].

· Рекомендуется у пациентов с повышением активности ЩФ в сыворотке крови и (или) другими признаками хронического холестаза выполнить определение содержания антител к антигенам митохондрий в крови (АМА или АМА-М2) для диагностики и дифференциальной диагностики ПБХ. Исследование выполняется методом НРИФ на тканевом комплексе криосрезов печени/почки/желудка лабораторных животных (диагностический титр ≥1:160) или методом ИФА [2, 3, 14, 15, 43, 47, 135, 140, 151, 152].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии. Первичное (скрининговое) исследование АМА (определение содержания антител к антигенам митохондрий в крови) обычно выполняется методом НРИФ с использованием в качестве субстрата тканевого комплекса криосрезов печени/почек/желудка крыс (мышей) [143]. При положительном результате может быть выполнено выявление специфичных для ПБХ АМА-М2 подтверждающими методами твердофазного иммунного анализа на основе ИФА, ИБ, ХЛИА и мультиплексный иммунный анализ, наиболее часто — с помощью ИФА [2, 43, 140, 142, 144, 153].

По данным метаанализа 24 КИ (включал 2992 пациента с ПБХ, 18 467 — с другими заболеваниями печени и здоровых лиц), обнаружение АМА/АМА-М2 различными методами (НРИФ, ИФА, ИБ) при ПБХ характеризовалось высокими показателями чувствительности (84,5%) и специфичности (97,8%) [151]. Сходные показатели чувствительности и специфичности позволяют использовать ИФА в качестве не только подтверждающего, но и скринингового теста [143, 144, 151]. Выявление АМА-М2 методом линейного ИБ, имеющего высокую специфичность, но более низкую чувствительность, применяется для подтверждения положительных результатов скринингового исследования АМА при необходимости [136, 143, 154].

Уровни АМА и АМА-М2 в сыворотке крови не коррелируют с активностью и тяжестью течения ПБХ [147]

· Рекомендуется у АМА-негативных пациентов с предполагаемым ПБХ выполнить определение сывороточных ПБХ-специфических АНА − анти-sp100 и gp210 (определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК) для установления диагноза [2, 3, 15, 43, 47, 140, 146, 148].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии. У АМА-негативных пациентов с предполагаемым ПБХ следует оценить наличие сывороточных ПБХ-специфических АНА анти-sp100 и gp210 методом НРИФ на клеточной линии HEp-2 (определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК). Выявляются ядерные типы свечения АС-6 и АС-12 (диагностические титры ≥1 : 160). Далее выполняется ИБ в качестве подтверждающего теста [2, 3, 15, 43, 47, 140, 146, 148]. В метаанализе показано, что обнаружение анти-gp210 с помощью различных методов иммунного анализа (НРИФ на HEp-2-клетках, ИФА, ИБ), равно как и выявление анти-sp100, характеризуется низкой чувствительностью (23-25%) и высокой специфичностью (95%) [148]. При этом ИФА и ИБ обладает несколько большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с НРИФ на HEp-2-клетках [140].

· Рекомендуется рассмотреть исследование уровня иммуноглобулина М в крови (IgM) у пациентов с предполагаемым ПБХ с целью его диагностики, если других данных недостаточно для постановки диагноза [2, 14, 15, 43, 47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. Характерной особенностью ПБХ является увеличение концентрации сывороточных иммуноглобулинов, особенно IgM. При ПБХ отмечено повышение сывороточных уровней IgM и IgG (в среднем 2,4 и 1,16 ВГН соответственно) [155]. Поликлональная гиперпродукция IgM при ПБХ имеет неспецифический характер, не отражает наличие у пациентов аутоантител класса IgM [15]. Выявление повышения IgM считается настораживающим признаком, который может позволить заподозрить ПБХ [2]. Поскольку оно не входит в число диагностических критериев заболевания, определение IgM не требуется в типичных случаях, но может быть полезно в диагностически сложных случаях [15].

· Рекомендуется выполнить исследование уровня IgG в крови и (или) γ-глобулинов (исследование уровня общего белка в крови и определение соотношения белковых фракций методом электрофореза), а также определение содержания антител к антигенам мышечной ткани в крови (АГМА) в сыворотке крови у пациентов с предполагаемым или установленным ПБХ и повышением АЛТ >5 ВГН или не отвечающих на терапию для выявления ПБХ/АИГ [27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. Диагностика ПБХ/АИГ подробно описана в разделе 2.6.2.1 «Диагностика ПБХ/АИГ, ПБХ/ПСХ».

· Рекомендуется рассмотреть у пациентов с ПБХ выполнение исследования уровня IgG в крови и определение сывороточных ПБХ-специфических АНА анти-gp210 (определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК) для стратификации риска [149, 156, 157].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. Повышение уровня сывороточного IgG при ПБХ — прогностически неблагоприятный признак. Оно часто наблюдается при ПБХ с выраженным фиброзом/ЦП. При отсутствии ЦП, по данным ретроспективного анализа данных 675 пациентов с ПБХ, повышенный сывороточный IgG (особенно >1,5 ВГН) связан с более быстрым прогрессированием заболевания и повышенной вероятностью смерти вследствие заболевания печени [156]. Значение повышения IgG в дифференциальной диагностике определяется тем, что он является одним из критериев диагнозов АИГ или ПБХ/АИГ [158].

Увеличение сывороточной концентрации анти-gp210 прогнозирует развитие тяжелого интерфейсного гепатита и лобулярного воспаления, является фактором риска прогрессирования болезни по типу печеночной недостаточности (отношение шансов (ОШ) 33,77) и ассоциируется с тяжелым холестазом [147]. По данным метаанализа, включившего 737 пациентов с ПБХ, выявление анти-gp210 коррелировало с неблагоприятными исходами — вариантами прогрессирования ПБХ, особенно с печеночной недостаточностью [157]. Выявление антител к центромерам при ПБХ сопровождается быстрым формированием печеночной недостаточности, тяжелым повреждением желчных протоков при гистологическом исследовании, возрастанием частоты развития ПГ [147] (подробнее см. раздел 5.1 «Стратификация рисков прогрессирования и развития осложнений»).

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Инструментальные методы исследования не имеют большого значения для диагностики собственно ПБХ, поскольку это заболевание не имеет специфичных признаков при визуализирующих исследованиях. Эти методы (ультразвуковое исследование (УЗИ),

компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ)) могут выявить неспецифичные изменения, большинство из которых наблюдается на поздних стадиях и при формировании ЦП: гепатомегалию, гетерогенность паренхимы печени, лимфаденопатию в области печеночно-двенадцатиперстной связки, непропорциональность долей печени вследствие сочетания сегментарной атрофии и (или) гипертрофии, изменение сигнала в области воротной вены (симптом перипортального гало), перипортальный отек, изменение конфигурации преимущественно внутрипеченочных вторичных желчных протоков, расширение воротной вены, спленомегалию, портосистемные коллатерали, асцит [159].

Инструментальные методы при ПБХ направлены преимущественно на дифференциальную диагностику, уточнение стадии заболевания и стратификацию риска, выявление осложнений ПБХ [15, 43, 159–161].

· **Рекомендуется всем пациентам с предполагаемым или установленным ПБХ выполнить ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) комплексное для дифференциальной диагностики с внепеченочным холестазом, выявления осложнений и коморбидных состояний [15, 161, 162].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. Неинвазивная визуализация печени и желчных протоков обязательна для всех пациентов с биохимическими признаками холестаза при неясном диагнозе (или сомнениях в нем) для выявления внутри- или внепеченочного расширения желчных протоков или очаговых поражений печени [161]. При УЗИ у пациентов с ПБХ может быть выявлено повышение эхогенности стенок воротной вены в сочетании с появлением гипоэхогенных перипортальных изменений, а также увеличением размеров левой доли печени (передне-задний размер более 90 мм). Важны именно сочетание и выраженность данных признаков, которая коррелирует с гистологической стадией заболевания, но не изолированное выявление одного из них [162]. Часто при ПБХ выявляется увеличение перипортальных лимфатических узлов [15]. На поздней стадии УЗИ позволяет выявить признаки ЦП (такие, как бугристый край печени), спленомегалию, ПГ. Но основное значение УЗИ на этой стадии — скрининг ГЦР [160] (см. раздел 5.2 «Наблюдение»). В небольшом КИ оцененные при УЗИ размеры селезенки использовались для стадирования ПБХ [130]. Но этот метод недостаточно изучен, чтобы рекомендовать его для рутинной практики.

УЗИ позволяет выявить признаки отдельных паренхиматозных заболеваний печени (таких, как жировая болезнь печени), которые могут сопутствовать ПБХ или требуют дифференциации с ним [163]. Частое выявление бессимптомной желчнокаменной болезни (ЖКБ) при ПБХ приводит иногда к тому, что она необоснованно рассматривается как причина холестаза, что является причиной поздней диагностики ПБХ [15].

· Рекомендуется у отдельных пациентов с предполагаемым ПБХ рассмотреть выполнение магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости (МРТ ОБП) в сочетании с магнитно-резонансной холангиопанкреатографией (МРХПГ) для исключения ПСХ или других заболеваний желчных путей [159].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. Детальная холангиографическая оценка желчного дерева имеет важное значение для дифференциации ПБХ с ПСХ, IgG4-связанным холангитом и вторичными склерозирующими холангитами, при которых можно выявить специфичные для этих заболеваний признаки [159, 164]. При выявлении на УЗИ расширения желчных протоков проведение МРХПГ обязательно [159].

· Рекомендуется у пациентов с ПБХ выполнить эластометрию печени (методом ТЭ при доступности метода) для определения исходных показателей жесткости печени (для дальнейшего их мониторирования) с целью оценки стадии заболевания и стратификации риска осложнений и неблагоприятных исходов [31, 33, 165].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательности 1).

Комментарии. ТЭ в настоящее время является основным неинвазивным методом оценки фиброза печени при ПБХ, ее результаты коррелируют с гистологической стадией заболевания и его прогнозом [32, 165–169]. По данным метаанализа при диагностике фиброза для стадии F3 чувствительность ТЭ составила 68% и специфичность 92%, а для стадии F4 — 90 и 94% соответственно. Средние пороговые значения жесткости печени для стадии F3 составили 9,28 кПа, а для стадии F4 — 15,2 кПа [31]. В многоцентровом КИ у пациентов с ПБХ, ранее не получавших лечения, определены пороговые значения жесткости печени (≤6,5 и >11,0 кПа), позволяющие дифференцировать отсутствие или наличие фиброза. Между этими двумя пороговыми значениями точное стадирование

методом ТЭ невозможно [165]. Тем не менее, как обсуждалось выше, в клинической практике для стадирования (выраженности фиброза) следует пользоваться округленным пороговым показателем 9,3 кПа [31]. Важно, что индекс массы тела (ИМТ) и лабораторные показатели состояния печени не влияли на результаты ТЭ при ПБХ [165].

· Рекомендуется пациентам с ПБХ при недоступности метода ТЭ выполнять эластометрию печени методом точечной или многомерной сдвигововолновой эластографии при доступности этого метода для определения исходных показателей жесткости печени и дальнейшего их мониторирования в процессе лечения [170].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. Предполагается, что измерение жесткости ткани печени (эластометрия печени) посредством методов точечной или многомерной сдвигововолновой эластографии (2D-SWE, 3D-SWE), которыми оснащены современные ультразвуковые аппараты, сопоставимо с результатами ТЭ. Но имеются лишь данные пилотных исследований у пациентов с ПБХ, подтверждающие это [170].

МР метод эластометрии печени позволяет точно выявлять прогрессирующий фиброз с пороговым значением 4,60 кПа (AUROC 0,82) и может предсказывать печеночную декомпенсацию и осложнения, связанные с печенью (ОШ 2,09). Однако он показал худшую эффективность в дифференциации ранних стадий фиброза по сравнению с ТЭ [171].

· Рекомендуется выполнять эзофагогастродуоденоскопию отдельным пациентам с ПБХ для своевременного выявления варикозных вен пищевода и желудка и оценки риска кровотечений [172, 173].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. Варикозные вены (ВВ) пищевода обычно развиваются у пациентов с ЦП. Но при ПБХ клинически значимая ПГ может возникать и на ранней стадии заболевания, что является уникальной особенностью и редко сопровождает другие болезни печени. ПГ при раннем ПБХ считается пресинусоидальной, вероятно, обусловленной узелковой регенеративной гиперплазией. ВВ пищевода до развития ЦП, как правило, выражены умеренно и не приводят к риску кровотечений из них, хотя описано, что и на

доцирротических стадиях могут возникнуть такие осложнения ПГ, как спленомегалия, гиперспленизм и кровотечение [172–174].

· Рекомендуется пациентам с ПБХ при постановке диагноза оценить минеральную плотность костной ткани (МПКТ) методом рентгеноденситометрии (рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника, рентгеноденситометрия проксимального отдела бедренной кости) для своевременного выявления остеопороза [3, 175–178].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. Остеопороз ассоциирован с ПБХ и встречается у 20–44% пациентов, что приводит к риску костных переломов из-за хрупкости костей [175, 179, 180]. Механизмы нарушений костного обмена у пациентов с ПБХ сложны, к факторам риска остеопороза при ПБХ относят женский пол, менопаузальный статус, пожилой возраст, низкий ИМТ, позднюю стадию ПБХ и дефицит витамина D [181]. При отсутствии возрастного и менопаузального факторов риска тяжесть холестаза и поражения печени оказывают наибольшее влияние на снижение МПКТ [175, 176].

2.5 Иные диагностические исследования

· Рекомендуется у отдельных пациентов с заболеваниями печени по решению лечащего врача в сложных случаях для решения вопроса о тактике обследования и лечения ПБХ рассмотреть применение телемедицинских технологий [585, 586].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

2.5.1 Морфологическая диагностика

В большинстве случаев диагноз ПБХ устанавливается на основании серологических маркеров, морфологическая диагностика требуется в диагностически сложных случаях [2]: обычно при серонегативном ПБХ, подозрении на ПБХ/АИГ или иную сочетанную патологию печени [3, 15, 43].

Классическим проявлением ПБХ является негнойный деструктивный холангит с поражением междольковых и септальных желчных протоков, используется термин

«цветущие желчные протоки» (florid duct lesion). Для повреждения протоков характерны 1) интраэпителиальная мононуклеарная инфильтрация, 2) повреждение билиарного эпителия; 3) деструкция базальной мембраны желчных протоков [2, 34, 36, 40, 97], в результате чего развивается феномен дуктопении [182]. Воспалительный инфильтрат при ПБХ находится в тесном контакте с желчными протоками, состоит из лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов и полиморфноядерных лейкоцитов (нередко эозинофилов). Существует два основных типа перипортального (интерфейсного) гепатита при ПБХ: а) лимфоцитарный ступенчатый некроз, сходный с поражением при АИГ; б) билиарный нейтрофильный ступенчатый некроз (обуславливающий холестаз) с этапом различной степени выраженной дуктулярной пролиферации. В инфильтрации могут присутствовать эпителиоидноклеточные гранулемы без некроза, обычно на ранней стадии заболевания [183]. Изменения печеночных артерий нехарактерны, часто отмечается деформация и окклюзия портальных венул вследствие воспалительной реакции [43]. В биоптате могут одновременно наблюдаться патологические изменения, характерные для разных стадий заболевания. Следует учитывать возможность лечебного патоморфоза (слабая выраженность внутрипеченочного холестаза, уменьшение воспалительной инфильтрации) на фоне терапии УДХК**.

При оценке биоптата может быть использована любая из многочисленных морфологических классификаций ПБХ — по P.J. Scheuer, 1967; H. Popper, F. Schaffner, 1970; J. Ludwig, 1978; Y. Nakanuma et al., 2010; D. Wendum et al., 2015 (см. приложения А3.2) [34–38].

· Рекомендуется при подозрении на ПБХ пациенту с лабораторными признаками холестаза выполнить биопсию печени (чрескожную биопсию печени или биопсию печени при помощи лапароскопии) с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала печени для постановки диагноза в тех случаях, если диагноз невозможно подтвердить серологическими исследованиями или требуется выявить сочетанное заболевание печени [2, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. Согласно критериям постановки диагноза (см. раздел 2 «Критерии установления диагноза / состояния»), у пациента с постоянным повышением ЩФ и отрицательных результатах исследования на аутоантитела требуется морфологическое подтверждение диагноза. К другим ситуациям, когда патолого-анатомическое исследование материала ткани печени может потребоваться, относятся: недавнее

повышение ЩФ (<24 нед.) при позитивных аутоантителах; случаи, когда альтернативные причины заболевания не установлены/исключены неинвазивными методами; сочетание ПБХ с другими заболеваниями печени или системными заболеваниями [2]. Гистологическая диагностика ПБХ осуществляется в рамках стандартизованного морфологического исследования биоптата печени для световой микроскопии, обычно включает следующие гистологические окраски: а) гематоксилин и эозин, б) PAS-реакция, в) PAS-реакция с амилазой, г) по Массону (Masson) и (или) по Ван Гизону (Van Gison) с дополнительной окраской на медь орсеином или роданином. Основной спектр морфологической дифференциальной диагностики при подозрении на ПБХ включает лекарственные поражения печени (холестатический и смешанный тип), билиарную обструкцию, саркоидоз, АИГ, ПСХ, ABCB4-дефицит, IgG4-связанное поражение желчных протоков [43].

· Рекомендуется при подозрении на ПБХ/АИГ (вариантный синдром) выполнить биопсию печени (чрескожную биопсию печени или биопсию печени при помощи лапароскопии) с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала печени для постановки диагноза и определения тактики лечения [27, 186].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. Для диагностики ПБХ/АИГ обязательно морфологическое исследование ткани печени (предпочтительный метод получения материала − чрескожная биопсия печени) [27]. При ПБХ могут наблюдаться признаки легкого интерфейс-гепатита, как описано выше, что не всегда является признаком АИГ. Подобные пациенты хорошо отвечают на УДХК** и не требуют назначения ИСТ [187]. Наличие умеренного и тяжелого интерфейсного гепатита в биоптатах печени, как правило, определяет сочетание с АИГ и показания к назначению ИСТ [27, 188, 189].

· Рекомендуется рассмотреть выполнение биопсии печени (чрескожной биопсии печени или биопсии печени при помощи лапароскопии) с патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала печени у отдельных пациентов с повышенным уровнем АМА, отсутствием лабораторных признаков

холестаза (ЩФ <1,5 ВГН) и с факторами риска развития ПБХ для выявления доклинической формы ПБХ [85, 190].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. По данным КИ, распространенность АМА у родственников пациентов с ПБХ 1-й степени родства составляет 13,1% (в сравнении с 1% у здоровых людей). Идентификация и последующее наблюдение за родственниками 1-й степени родства пациентов с ПБХ позволили осуществить раннюю диагностику ПБХ [191]. Другим фактором риска развития ПБХ являются внепеченочные АИЗ [110–112]. Для АМА-позитивных пациентов, относящихся к группе высокого риска развития ПБХ, выполнение биопсии печени (предпочтительно чрескожной биопсии печени) для ранней диагностики целесообразно без периода длительного наблюдения [47, 85].

· **Рекомендуется при подозрении на ПБХ рассмотреть выполнение патолого-анатомического исследования биоптата печени с применением иммуногистохимических (ИГХ) методов для обнаружения поражения желчных протоков и признаков других заболеваний печени в диагностически сложных и неопределенных случаях с целью выявления признаков ПБХ и (или) его дифференциальной диагностики [192, 194].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. При типичной морфологической картине ПБХ ИГХ-исследование биоптатов не требуется, но может быть полезно в диагностически сложных случаях и при дифференциальной диагностике. Аномальная экспрессия цитокератинов 7 или 19 гепатоцитами (СК7, СК19) является отличительной чертой заболеваний, сопровождающихся холестазом, отражает феномен метаплазии и часто сочетается с дуктопенией [194]. Патолого-анатомическое исследование биоптата печени с применением ИГХ методов позволяет объективизировать характер поражения. Так ИГХ с СК7/СК19 гепатоцитов повышает эффективность морфологической дифференциальной диагностики заболеваний печени с вовлечением желчных протоков, в т. ч. позволяет установить степень дуктопении при ПБХ [194]. Для дифференциальной диагностики ПБХ, АИГ и ПБХ/АИГ целесообразно иммунофенотипирование плазматических клеток (CD38/CD138/IgG/IgM) [192, 195] и оценка экспрессии bcl-2 [193]. Для дифференциации с IgG4-связанным заболеванием может потребоваться выявление IgG4-позитивных плазмоцитов [196], но

следует учитывать, что описаны случаи сочетания ПБХ и IgG4-связанного заболевания [197, 198].

2.5.2 Диагностика в особых группах

Диагностика ПБХ/АИГ, ПБХ/ПСХ

АМА у пациентов с АИГ обнаруживаются в 8–12% случаев без гистологических признаков повреждения или потери желчных протоков [199]. Эти пациенты отвечают на иммуносупрессивную терапию (ИСТ), и ПБХ у них не развивается [200]. Поэтому наличия АМА у пациентов с АИГ, вероятно, недостаточно для постановки диагноза ПБХ. Показанием для проведения обследования у пациентов с АИГ с целью исключения ПБХ является повышение активности лабораторных маркеров холестаза (ЩФ ≥2 ВПН и (или) ГГТ ≥5 ВПН), а также плохой ответ на ИСТ [27].

Пациенты с ПБХ могут иметь умеренное повышение активности трансаминаз, которое обычно нормализуется при терапии УДХК** [102, 155, 202]. Обследование (описанное в разделах 2.3, 2.5) для исключения ПБХ/АИГ показано при длительном (неоднократном) повышении активности трансаминаз ≥5 ВГН, а также плохом ответе на терапию в течение 6–12 мес. [2].

Постановка диагноза ПБХ/АИГ возможна только в комплексе с данными гистологического исследования, так как наличие умеренного и тяжелого пограничного гепатита в биоптатах печени пациентов с ПБХ определяет течение АИГ и показания к назначению ИСТ [27, 188]. Поэтому выполнение патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала печени для подтверждения диагноза ПБХ/АИГ обязательно [27, 196, 201] (см. раздел 2.5 «Морфологическая диагностика»).

· **Рекомендуется классифицировать вариантный (перекрестный) синдром аутоиммунного заболевания печени (АИЗП) по ведущему заболеванию: ПБХ, или АИГ, или первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) с указанием признаков сочетанного процесса (ПБХ с признаками АИГ, ПБХ с признаками ПСХ) для оптимизации выбора тактики лечения [27].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. При вариантных (перекрестных) синдромах АИЗП диагноз устанавливается по ведущему процессу: К74.3 — первичный билиарный цирроз (первичный билиарный холангит); К83.0 — холангит (первичный склерозирующий

холангит); К75.4 — аутоиммунный гепатит. Допустимо устанавливать два диагноза (К74.3 + К75.4, К83.0 + К75.4) [27].

· Не рекомендуется у пациентов с подозрением на ПБХ/АИГ использовать упрощенные диагностические критерии АИГ IAIHG (E.M. Hennes et al., 2008) для выявления компонента АИГ [27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. Диагностические шкалы для ПБХ/АИГ не валидированы. Это объясняется прежде всего схожестью лабораторных, серологических и морфологических признаков заболеваний. Так, при ПБХ у части пациентов могут повышаться титры антител и уровень IgG, входящие в стандартные шкалы диагностики АИГ, что затрудняет постановку диагноза [203]. Парижские критерии (см. далее) показали более высокую чувствительность и специфичность в сравнении с диагностическими шкалами АИГ при ПБХ/АИГ [188].

· Рекомендуется для диагностики ПБХ/АИГ использовать Парижские критерии (по O. Chazouilleres et al., 1998), включающие оценку уровня сывороточных АЛТ, ЩФ (ГГТ), IgG, наличие АМА, АГМА и морфологические данные [204, 205].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. Парижские критерии (см. приложение Г2) позволяют идентифицировать пациентов с ПБХ и компонентом АИГ, которым показана ИСТ [27, 188, 205]. Диагноз может быть установлен при соблюдении двух из трех критериев в каждом пункте.

Критерии ПБХ:

1. Уровень ЩФ ≥2 ВГН и (или) ГГТ ≥5 ВГН.

2. Наличие АМА.

3. Характерная морфологическая картина — типичные повреждения желчных протоков («цветущие желчные протоки»).

Критерии АИГ (должны быть соблюдены два из трех критериев):

1. Уровень сывороточной АЛТ ≥5ВГН.

2. Уровень сывороточного IgG ≥2ВГН или наличие АГМА.

3. Гистологическая картина умеренного или тяжелого пограничного гепатита (перипортальные или перисептальные лимфоцитарные ступенчатые некрозы) в биоптате.

Согласно оригинальным Парижским критериям, для постановки диагноза достаточно двух любых критериев для каждого заболевания. Но с учетом, что основное значение в диагностике и выборе лечения для ПБХ/АИГ имеет морфологическая картина, гистологический критерий является обязательным.

Парижские критерии имеют высокую специфичность, но низкую чувствительность, что обусловлено возможным исключением пациентов с вариантным синдромом с менее выраженными признаками холестаза [204, 207].

W. Zhang et al. (2018) предложена новая система диагностики АИГ/ПБХ, она имеет более высокую чувствительность и специфичность в сравнении с Парижскими критериями [39], но трудна для практического использования. Также некоторые морфологические критерии АИГ, представленные в данной классификации, позже были отвергнуты как признаки АИГ [208]. Классификация W. Zhang et al. используется преимущественно в КИ [209].

· Рекомендуется у пациентов с установленным диагнозом ПБХ, не отвечающих на стандартную терапию, а также при быстром прогрессировании заболевания рассмотреть выполнение магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) для исключения ПБХ/ПСХ [57].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. МРХПГ требуется для исключения ПБХ/ПСХ и выявления других причин холестаза [57]. В связи с плохой изученностью вариантного синдрома ПСХ/ПБХ требуется индивидуальный подход при его диагностике. Важно, что в 2% случаев ПСХ выявляются АМА [210], что не всегда является ПСХ/ПБХ.

Рассматриваются следующие критерии, основанные на диагностических признаках классических форм ПБХ и ПСХ [57].

А. Холангиографические признаки ПСХ.

Б. Два из трех критериев ПБХ:

1) синдром холестаза в биохимическом анализе крови более 6 мес.;

2) обнаружение АМА и (или) ПБХ-специфических антиядерных антител АНА (анти-gp210 и (или) анти-sp100);

3) гистологическая картина, полученная при биопсии печени (деструктивный холангит): выполняется при отсутствии антител или для дифференциальной диагностики.

Диагностика АМА-негативного ПБХ

К особой форме ПБХ — АМА-негативному ПБХ относятся пациенты с клинической картиной заболевания и гистологическими изменениями печени, идентичными классической форме АМА-позитивного ПБХ, но с отсутствием специфических сывороточных АМА — 5–15% пациентов с ПБХ [83, 211–213].

При отрицательном результате анализа на АМА/АМА-М2 диагноз должен быть основан на типичных патологических признаках ПБХ [78]. Целесообразно определение специфических антинуклеарных аутоантител — анти-gp210 и анти-sp100 [146, 214] (см. также раздел 2.3.2 «Иммунологическая диагностика»). Сообщается о более высокой чувствительности комбинации этих двух маркеров [215, 216]. По данным метаанализов, анти-gp210 и анти-sp100 обладают высокой специфичностью, но низкой чувствительностью в диагностике ПБХ [146, 148]. Выявление АНА не может гарантировать правильность диагноза ПБХ даже у пациентов с холестатическими биохимическими показателями и требует исключения других заболеваний [217].

АМА-позитивность без биохимических изменений

АМА-позитивные пациенты без клинических проявлений ПБХ и лабораторных признаков холестаза представляют гетерогенную по составу группу, требующую дифференцированного подхода [3].

· Рекомендуется при выявлении изолированного повышения АМА в отсутствие синдрома холестаза проводить регулярный мониторинг (определение активности щелочной фосфатазы в крови, определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови один раз в год) для своевременного выявления ПБХ и при обнаружении

биохимических признаков холестаза (повышение ЩФ и (или) ГГТ) провести переоценку диагноза [2, 3, 47].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии. У здоровых лиц АМА выявляются в 0,07–9,9% случаев [217–219]. Однако длительные наблюдения за подобными здоровыми лицами выявили их неоднородность. В КИ около 80% пациентов с положительными АМА и (или) ПБХ-специфическими АНА и нормальным уровнем сывороточной ЩФ имели гистологические признаки ПБХ [87, 190]. При наблюдении на протяжении 18 лет за бессимптомными АМА-позитивными пациентами (в 40% случаев по данным биопсии диагностирован ПБХ) у 76% пациентов появились симптомы, а у 83% — повышение активности ЩФ [220].

Группы высокого риска развития ПБХ при АМА-позитивности, которым следует рассматривать выполнение биопсии печени, рассмотрены ранее в разделе 2.5.1 «Морфологическая диагностика».

Диагностика иммуноопосредованных заболеваний, ассоциированных с ПБХ

· **Рекомендуется при возникновении клинического подозрения на развитие коморбидного иммуноопосредованного заболевания у пациента с ПБХ назначить осмотр врача-специалиста для его выявления: прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога первичный и/или прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный и/или прием (осмотр, консультация) врача-дерматовенеролога первичный и/или прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный) и/или прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный и/или прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога первичный [2, 14, 327, 564, 569].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. Заподозрить развитие коморбидной патологии следует на основании клинических и (или) лабораторных данных, указывающих на развитие внепеченочного поражения. При клиническом подозрении на развитие коморбидного иммуноопосредованного заболевания у пациента с ПБХ следует выполнить скрининговое обследование и назначить осмотр профильного специалиста в соответствии с актуальными КР по предполагаемому заболеванию [2]. В таблице 2 (раздел 1.6.2) указан спектр

клинических проявлений и результатов обследований, позволяющих заподозрить развитие наиболее частой коморбидной ревматологической патологии, ассоциированной с ПБХ. Дальнейшее обследование при подозрении на ассоциированное с ПБХ АИЗ выполняется в соответствии с КР по соответствующей нозологической форме.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Консервативное лечение

3.1.1 Немедикаментозное лечение

Немедикаментозное лечение ПБХ мало разработано. Не существует научно обоснованных рекомендаций по питанию при ПБХ [3, 15, 259].

· Рекомендуется информировать пациентов с ПБХ о целесообразности регулярной физической активности для уменьшения гепатогенной слабости/утомляемости [259].
Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 3).

· Рекомендуется информировать пациентов с ПБХ о целесообразности поддержания нормальной массы тела, отказа от табакокурения и употребления алкоголя для снижения риска прогрессирования заболевания, профилактики осложнений [3, 15, 262–264].
Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 4).

Имеются ограниченные данные о негативном влиянии табакокурения и избыточной массы тела на течение ПБХ [263, 264], поэтому пациентов с ПБХ следует информировать о целесообразности отказа от табакокурения и необходимости поддержания нормальной массы тела, а на поздних стадиях — отказа от употребления алкоголя [3]. Имеются данные о том, что потребление алкоголя повышает риск развития ГЦК при ПБХ, хотя в других исследованиях это не подтверждается [262, 265].

Пациентам с ПБХ следует поддерживать физическую активность. Заниматься физическими упражнениями при ПБХ безопасно, более того, данные пилотных исследований показывают, что лечебная физкультура полезна для лечения слабости/утомляемости [259] (см. далее раздел 3.1.3 «Симптоматическое лечение»).

Пациентам с ПБХ и декомпенсированным ЦП следует придерживаться принципов питания при ЦП [107]. Пациентам с ПБХ и остеопенией/остеопорозом следует придерживаться рекомендаций по питанию и физической активности при остеопорозе [52].

Пациентам с ПБХ и ожирением и (или) неалкогольной жировой болезнью печени следует придерживаться принципов питания и изменения образа жизни при этих заболеваниях [43]

3.1.2 Лекарственное лечение

3.1.2.1 Базисная (болезнь-модифицирующая) терапия

Болезнь-модифицирующая терапия при ПБХ обычно назначается пожизненно и пересматривается при отсутствии ответа, появлении противопоказаний или побочных эффектов от базисного лечения.

В настоящее время к болезнь-модифицирующей терапии относится:

а) лекарственные средства 1-й линии терапии — УДХК**;

б) лекарственные средства 2-й и 3-й линии терапии — агонисты PPAR (фибраты), обетихолевая кислота (ОБХК).

*УДХК***. Ее позитивное влияние на течение ПБХ, вероятно, связано с множественными механизмами ее действия: снижением пула токсичных желчных кислот; подавлением апоптоза; регуляцией холангиоцеллюлярной Ca^{2+}-зависимой секреции Cl^- /HCO_3^-; иммуномодулирующим эффектом [266]. Долгое время эффективность УДХК** была предметом споров, поскольку некоторые метаанализы не показывали ее влияния на безтрансплантационную выживаемость при ПБХ [267, 268]. Это, вероятно, было результатом методических недостатков включенных в метаанализы КИ (недостаточные размеры выборок, короткие периоды наблюдений, низкие дозы) [15] и противоречило данным реальной клинической практики, в которой повсеместное применение УДХК** в мире привело к резкому снижению количества пациентов с ПБХ, которым требовалась ТП [269]. Метаанализ, в котором оценивались крупные и долгосрочные исследования (≥48 мес.), и крупные исследования реальной клинической практики показали положительное влияние терапии УДХК** на снижение потребности в ТП и летальности при ПБХ [270, 271].

УДХК** применяется у пациентов с любой стадией ПБХ, но пациенты на ранней стадии заболевания обычно лучше отвечают на лечение [249, 275]. Даже на поздних стадиях терапия УДХК** повышает безтрансплантационную выживаемость [271].

Применение УДХК** при ПБХ сопровождается уменьшением риска развития ВВ пищевода [272] и снижением уровня холестерина ЛПНП в сыворотке крови [274], но не уменьшает такие ассоциированные с ПБХ симптомы и состояния, как слабость/утомляемость [273, 276], системные аутоиммунные проявления [43].

УДХК** обычно хорошо переносится, частота нежелательных явлений низка [277]. При плохой переносимости (например, диарее) следует не отменять препарат полностью, а делить на несколько приемов, снижать дозу, постепенно титровать до максимально

переносимой [266]. Биодоступность различных препаратов УДХК** может различаться [278]. ЖКБ часто сопутствует ПБХ [588]. Накоплен достаточный опыт, доказывающий безопасность применения УДХК** при холестатических заболеваниях и ЖКБ [279, 576–578].

В настоящее время нет достаточных данных, чтобы рекомендовать профилактическое применение УДХК** только при положительном результате анализа на АМА [47].

Фибраты являются агонистами ядерных рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR) [280]. По данным метаанализа, при отсутствии ответа на терапию УДХК** добавление к ней #фенофибрата** значительно снижает лабораторные показатели, в том числе ЩФ [281]. Важным дополнительным эффектом фибратов является способность купировать холестатический зуд [282–284] (см. раздел 3.1.3 «Симптоматическое лечение»).

При хорошей переносимости УДХК** фибраты назначаются к ней дополнительно. Монотерапия используется лишь при непереносимости УДХК**. Комбинация УДХК** + фибрат обычно хорошо переносится, но отмечено некоторое повышение побочных эффектов в сравнении с монотерапией УДХК**, преимущественно миопатии [285]. В систематическом обзоре, включившем 37 КИ, указано на низкую частоту нежелательных явлений при терапии холестатических заболеваний фибратами [116]. По данным метаанализа, не зафиксировано значимого повышения нежелательных явлений терапии при использовании фибратов при ПБХ [286]. Тем не менее при назначении фибратов требуется контроль показателей состояния печени, мышечной ткани (креатинкиназы) и функции почек (креатинин) через несколько недель от начала лечения [266]. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении фибратов и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) из-за потенциальных лекарственных взаимодействий и некоторого повышения риска миопатии [266].

Поскольку сроки контроля показателей безопасности на данной терапии именно для ПБХ не разработаны, следует руководствоваться сроками контроля и параметрами отмены препарата, используемыми при назначении фибратов при гипертриглицеридемии [257].

ОБХК — производное хенодезоксихолевой кислоты, агонист фарнезоидных рецепторов (FXR). Эти рецепторы являются важнейшим регулятором образования желчи и энтерогепатической циркуляции, играют решающую роль в гомеостазе желчных кислот и

регенерации печени. Модулируя активацию FXR и опосредованное высвобождение фактора роста фибробластов-19 (FGF-19), ОБХК регулирует синтез и секрецию желчных кислот и изменяет их состав. Влияние на синусоидальные клетки эндотелия печени и клетки Купфера обеспечивает противовоспалительное и антифибротическое действие препарата. Механизмы действия ОБХК и УДХК** принципиально различны, так как УДХК** практически не влияет на FXR [14, 287].

В двойном слепом рандомизированном КИ (РКИ) у пациентов с неадекватным ответом на УДХК** или с ее непереносимостью ответ на терапию наблюдался у значительно большего числа пациентов, получавших 5 мг (46%) и 10 мг (47%) ОБХК, чем при приеме плацебо (10%). При этом значимые различия фиксировались уже через 2 нед. приема препарата [288]. По сравнению с УДХК**, комбинация ОБХК + УДХК** снижает 15-летнюю кумулятивную заболеваемость декомпенсированным ЦП (с 12,2 до 4,5%) и увеличивает 15-летнюю выживаемость без ТП (с 61,1 до 72,9%), снижает частоту ТП (с 4,5 до 1,2%) и смертность, связанную с печенью (с 16,2 до 5,7%), а также частоту развития ГЦР (с 9,1 до 4,0%) [289].

В то же время пострегистрационное плацебо-контролируемое РКИ COBALT не подтвердило ранее показанную эффективность ОБХК при ПБХ, но в нем наблюдалось функциональное раскрытие данных и переход пациентов на другую терапию, особенно в группе плацебо, что ставит под сомнение его результаты [290]. Открытое КИ с внешними контрольными группами показало при шестилетнем наблюдении снижение риска смерти и ТП при терапии ОБХК [287]. В КИ в реальной клинической практике прием ОБХК приводил к позитивным эффектам, в том числе к снижению риска госпитализации по поводу печеночной декомпенсации, ТП или смерти на 63% [291, 292].

Усиление и появление зуда при приеме ОБХК является основной причиной отмены препарата [289]. По данным метаанализа, терапия ОБХК 5–10 мг / 10 мг в сравнении с плацебо ассоциирована с высоким риском развития зуда (ОР 1,43/1,79) и серьезных нежелательных явлений (ОР 3,82/2,67) [293]. Зарегистрированные случаи серьезного поражения печени, приведшего к печеночной декомпенсации или печеночной недостаточности на фоне приема ОБХК, привели к тому, что при ЦП этот препарат используется с осторожностью, а при декомпенсированном ЦП (класс В и С по Чайлд — Пью) противопоказан [294].

Глюкокортикоиды (ГК) и *иммунодепрессанты* не используются для лечения собственно ПБХ. В небольшом исследовании комбинация #преднизолона** с УДХК**

показывала позитивное влияние на гистологические параметры, но ГК могут усугублять остеопороз, который является частым осложнением ПБХ [295, 296]. В плацебо-контролируемом двойном слепом РКИ, включавшем пациентов, не ответивших на УДХК**, назначение #будесонида** не приводило к гистологическому улучшению, хотя и снижало уровень ЩФ [297]. Кроме того, #будесонид** также может приводить к снижению МПКТ у отдельных пациентов с ПБХ [298].

Ряд препаратов, относящихся к иммунодепрессантам и биологической терапии, был исследован при ПБХ (#азатиоприн**, #хлорамбуцил**, #циклоспорин**, #метотрексат**, #микофенолата мофетил**, #ритуксимаб** и #устекинумаб**), но все они оказались либо малоэффективными, либо неэффективными, либо потенциально опасными и не используются в лечении ПБХ [299–301]. ГК и иммунодепрессанты могут быть использованы при ПБХ/АИГ или сочетании ПБХ с другими АИЗ. Их выбор определяется коморбидностью. Следует учитывать, что для #метотрексата** показано позитивное влияние на холестатический зуд при ПБХ [302]. #Будесонид** не используется у пациентов с ПБХ и ЦП и (или) ПГ, поскольку повышает риск тромбозов в системе воротной вены [303].

3.1.2.1.1 Базисная (болезнь-модифицирующая) терапия 1-й линии

· Рекомендуется всем пациентам с ПБХ назначать долгосрочно УДХК в дозе 13–15 мг/кг массы тела в сутки для увеличения безтрансплантационной выживаемости [270, 271, 304].**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарии. Крупнейшее (3902 пациента с ПБХ, медиана периода наблюдения 7,8 года) мультицентровое международное КИ Global PBC Study Group) доказало независимую связь применения УДХК** со снижением риска ТП или смерти (ОР 0,46) по сравнению с отсутствием лечения. Показано, что даже при недостаточном биохимическом ответе после одного года лечения УДХК** риск ТП или смерти снижается [271]. В РКИ, сравнивавшем низкие, средние и высокие дозы УДХК** при ПБХ, было показано, что средняя доза 13–15 мг/кг массы тела в сутки является оптимальной [305]. В КИ Global PBC Study Group выявлена четкая зависимость между дозой и реакцией с наибольшей пользой для пациентов, получавших адекватную дозу ≥13 мг/кг массы тела в сутки (ОШ 0,29, $p < 0,001$) [271].

· Не рекомендуется назначать ГК и иммунодепрессанты пациентам с ПБХ, не имеющим других АИЗ, в связи с низкой эффективностью при ПБХ и побочными эффектами [299].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

3.1.2.1.2 Базисная (болезнь-модифицирующая) терапия 2-й линии

Примерно 60% пациентов отвечают на терапию УДХК** [288]. Если пациент в течение 6 или 12 мес. не ответил на лечение УДХК** в адекватной дозе (см. раздел 3.1.2.2 «Оценка ответа на терапию»), следует рассмотреть терапию 2-й линии. Препараты 2-й линии используются, как правило, дополнительно к УДХК**. Последние годы рассматривается индивидуальный подход к лечению и возможность раннего назначения терапии 2-й линии пациентам, имеющим факторы риска неответа на УДХК**, но критерии для этого недостаточно разработаны [13].

К основным факторам риска недостаточного ответа на УДХК** относят·молодой возраст; кожный зуд, низкий уровень альбумина или высокие уровни АЛТ, ГГТ и ЩФ до начала лечения; наличие анти-gp210; ПБХ/АИГ; дуктопению при гистологическом исследовании; выраженный фиброз печени (при гистологическом исследовании или по данным ТЭ) и наличие ЦП [249, 306, 307].

· Рекомендуется пациентам с ПБХ без декомпенсированного ЦП, не ответившим на монотерапию УДХК, назначать дополнительно к УДХК** 13–15 мг/кг/сут #фенофибрат** 100–200 мг/сут (при непереносимости УДКХ** — монотерапию #фенофибратом**) для достижения ответа на терапию. [281, 308–311].**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии. В метаанализе, включавшем 4783 пациента и 20 КИ, показано влияние фибратов на уровень ЩФ, ГГТ, симптомы зуда [286]. В метаанализе КИ, включавших пациентов с отсутствием или неполным ответом на УДХК** добавление #фенофибрата** в дозе 100–200 мг/сут (от 8 до 100 нед.) приводило к достижению полного ответа в 69% (ОШ 82,8) [281]. В РКИ терапия УДХК** + #фенофибратом** наивных пациентов с ПБХ приводила к достижению ответа на терапию в 81,4% случаев (в сравнении с 64,3% при монотерапии УДХК**) [308]. Терапия УДХК** + #фенофибратом** в дозах 13-15 мг/кг и 200 мг/сут, соответственно, улучшает безтрансплантационную выживаемость [309].

3.1.2.1.3 Базисная (болезнь-модифицирующая) терапия 3-й линии

Терапия 3-ей линии рассматривается у пациентов, не ответивших на терапию 2-й линии.

· Рекомендуется пациентам с ПБХ без ЦП, не ответившим на терапию УДХК и фибратами или с их непереносимостью, рассмотреть добавление ОБХК к УДХК** в дозе 5–10 мг/сут (при непереносимости УДХК** — монотерапию ОБХК) для увеличения безтрансплантационной выживаемости [287, 288].**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. Повышение риска нежелательных явлений, прежде всего кожного зуда [292, 293], а также противоречивые данные об эффективности ОБХК [290, 579, 580, 581] определяют то, что ее следует назначать при ПБХ, когда другие возможности для лечения исчерпаны. Терапию ОБХК начинают с приема дозы 5 мг один раз в день, которую можно постепенно увеличивать до максимальной дозы 10 мг в день.

Рекомендуется рассмотреть назначение тройной терапии #УДХК +#ОБХК + #фибратом у пациентов с ПБХ без декомпенсированного ЦП в случаях, если не достигнут ответ на терапию 2-й линии для достижения ответа [312].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. Появились данные о тройной комбинированной терапии #УДХК** + #ОБХК + #фибратом, которая рассматривается как терапия 3-й линии. По сравнению с двойной терапией, тройная терапия была связана со значительным снижением ЩФ (ОШ=3,4 для достижения нормального уровня ЩФ). Если в качестве терапии 2-й линии выступала ОБХК, то эффект комбинации был выше, а кроме того, наблюдалось уменьшение зуда (более выраженное, чем в группе, в которой терапией 2-й линии служили #фибраты) [312].

3.1.2.2 Оценка ответа на терапию

Около 30–40% пациентов с ПБХ демонстрируют недостаточный биохимический ответ на УДХК** с риском прогрессирования заболевания до поздней стадии, включая ЦП [30].

Большинство КИ демонстрируют наибольшую значимость в оценке ответа на УДХК** сывороточных ЩФ и билирубина [103, 233]. Анализ, проведенный Global PBC Study Group, показал, что нормализация ЩФ и уровень общего билирубина <0,6 ВГН независимо связаны с более низкими показателями смертности, связанной с печенью, и потребностями в ТП [233].

Достижение целевых значений ЩФ в клинической практике не всегда осуществимо. Показано, что выживаемость без ТП у пациентов с ранней стадией ПБХ и достижением к 12 мес. терапии уровней ЩФ <1,5 ВГН, а билирубина — в пределах нормы, существенно не отличается от таковой у контрольной здоровой популяции [103].

Для выявления неответчиков на УДХК** и определения показаний для начала терапии 2-й линии было разработано и апробировано несколько прогностических шкал (см. таблицу 3, приложение Г4). Системы непрерывной оценки GLOBE и UK-PBC продемонстрировали лучшую эффективность в прогнозировании смерти или ТП по сравнению с дихотомическими моделями [237, 313] (см. приложения Г4.9 и Г4.10). Калькуляторы оценки риска доступны онлайн на соответствующих веб-сайтах: http://www.uk-pbc.com/resources/tools/riskcalculator/ (дата обращения: 07.07.2025) и http://www.globalpbc.com/globe (дата обращения: 07.07.2025).

На сегодняшний день нет данных о прогностической достоверности использования традиционных шкал оценки ответа на УДХК** для определения ответа на терапию 2-й линии [314]. Разработана система оценки ответа на терапию ОБХК (OCA Response Score, ORS), которая учитывает сывороточные суррогатные маркеры прогноза ПБХ, наличие кожного зуда и ЦП до начала терапии и уровень ЩФ и билирубина на 6-м месяце терапии ОБХК (https://ocaresponsescore.github.io/calculator/) [315].

Чтобы идентифицировать пациентов с высоким риском неэффективности монотерапии УДХК** до начала терапии, разработана модель оценки ответа на УДХК** (URS), включающая клинические и серологические переменные до начала лечения: уровень ЩФ, возраст пациента и интервал между постановкой диагноза и началом приема УДХК** в годах (https://www.mat.uniroma2.it/~alenardi/URS.html, дата обращения: 07.07.2025) [253, 254]. Шкала URS показала высокую точность, но пока не введена в реальную клиническую практику.

Шкалы оценки ответа на терапию УДХК** у пациентов с ПБХ приведены в приложении Г4.

· Рекомендуется проводить оценку ответа на УДХК всем пациентам с ПБХ в зависимости от стадии заболевания и факторов риска неответа: а) через 12 мес. от начала лечения для ранней стадии ПБХ и не имеющих факторов риска с помощью шкалы «Париж II»; б) через 6 мес. терапии для поздней стадии ПБХ и (или) с неблагоприятными факторами риска с помощью шкалы «Париж I». [2, 313, 316–320].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. Шкалы оценки «Париж I» и «Париж II» являются наиболее точными и широко используемыми критериями биохимического ответа у пациентов соответственно с поздним (гистологическая стадия III–IV) или ранним ПБХ (гистологическая стадия I–II) [230] (приложения Г4.2 и Г4.3). Большинство шкал разработано для оценки ответа после 12 мес. лечения УДХК**, но ряд КИ демонстрируют их эквивалентную прогностическую ценность уже после 6 мес. лечения [318, 321]. Показано, что из 235 пациентов с ЩФ >1,9 ВГН на 6-м месяце приема УДХК** 210 человек (89%) не достигли биохимического ответа к 12 мес. лечения и могли быть выявлены ранее [322]. В другом КИ у <13% пациентов с неполным ответом через 6 мес. был достигнут ответ к 12-му месяцу [323].

При выявлении недостаточного ответа на УДХК у пациента с ПБХ по шкалам «Париж I» или «Париж II» для уточнения показаний к проведению терапии 2-й линии рекомендуется рассмотреть дополнительно оценку по шкале GLOBE [319, 320].**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии. По данным метаанализа, шкалы риска GLOBE и UK-PBC являются наиболее подходящими для реального распределения терапии 2-й и 3-й линии (ОБХК и фибраты) [319] (приложения Г4.9 и Г4.10). Международный многоцентровой метаанализ, включавший 4119 пациентов с ПБХ, получавших УДХК**, показал, что шкала GLOBE идентифицировала пациентов, которые проживут без негативных печеночных событий 5 и 10 лет (ответчики на терапию УДХК**) с положительной прогностической ценностью 98 и 88% соответственно [324].

3.1.3 Симптоматическое лечение

3.1.3.1 Лечение кожного зуда

Кожный зуд — один из наиболее тяжелых симптомов у пациентов с ПБХ, оказывающий наибольшее влияние на качество жизни и требующий ступенчатого подхода с приоритетом использования средств, имеющих доказанный эффект по данным РКИ [325]. Важное место в облегчении симптомов зуда имеют нефармакологические методы. Следует советовать пациентам с зудом:

— регулярно ухаживать за кожей с использованием смягчающих средств (эмолентов) [2];

— избегать перегревания и раздражения кожи: использовать прохладную воду для ванн/душа; не растирать интенсивно кожу при умывании (не использовать жесткие мочалки, абразивные средства); не посещать сауны и бани; не использовать теплые одеяла, тесную одежду, одежду из шерсти; не применять компрессы со льдом и фитопрепаратами (ромашка и т. п.); использовать мягкие нещелочные мыла и масла для душа/ванны;

— коротко подстригать ногти для минимизации экскориаций;

— для облегчения зуда можно применять ванны с раствором соды, охлаждающие гели с ментолом [2,326].

При аддиктивном расчесывании/зависимости от расчесывания может помочь консультация психолога [2]. На фоне хронического зуда и травматизации кожи вследствие расчесывания могут развиваться кожные инфекции и вторичные кожные заболевания (такие, как пруриго) — в этих случаях требуется консультация врача-дерматовенеролога [327].

Эффективность УДХК** в купировании кожного зуда спорна, но, по данным метаанализа, сочетание ее с секвестрантами желчных кислот (не зарегистрированы в РФ) и без них эффективнее, чем плацебо [302]. У части пациентов зуд может усиливаться при использовании ОБХК и требует изменения дозы или полной отмены препарата [288, 328]. Ввиду частого самостоятельного использования пациентами с зудом отметим, что антигистаминные средства системного действия не уменьшают холестатический зуд, но могут улучшать сон. Их использование не обладает доказанной эффективностью при лечении зуда у пациентов с ПБХ [329, 330].

В терапии выраженного кожного зуда принят ступенчатый алгоритм (приложение Б, рисунок Б4). К резервным методам при рефрактерном к терапии тяжелом зуде относятся экстракорпоральные методы детоксикации (ЭМД) (см. раздел 3.3 «Иное лечение: экстракорпоральные методы»), а ТП показана при рефрактерном кожном зуде (см. раздел 3.2.1 «Лечение портальной гипертензии»).

· Рекомендуется пациентам с ПБХ без декомпенсированного ЦП с тяжелым кожным зудом назначать фибраты для купирования зуда (противозудная терапия 1-й линии): фенофибрат в дозе 100-200 мг/сутки [285, 331].**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии. По данным метаанализа, фибраты (7 КИ, 382 пациента с ПБХ) могут значительно облегчить симптомы зуда при ПБХ (ОР 6,52) [331].

· Рекомендуется пациентам с ПБХ без декомпенсированного ЦП с тяжелым кожным зудом назначать #рифампицин в индивидуально подобранной дозе 150–300 мг 2 раза в сутки для купирования зуда (противозудная терапия 2-й линии) [332–335].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии. По данным метаанализов, #рифампицин** эффективно облегчает кожный зуд, вызванный холестазом [335, 336]. Его эффективность при ПБХ показана в небольших КИ [332–334]. Предполагается, что рифампицин, взаимодействуя с ядерным прегнановым рецептором, индуцирует гидроксилирование желчных кислот [337]. Начальная доза рифампицина составляет 150 мг два раза в сутки. У пациентов без адекватного ответа доза может быть увеличена до 600 мг/сут [3, 43]. В исследованиях продолжительность терапии рифампицином при ПБХ составляла от 2 недель до 24 мес**.** [332–334].Поскольку рифампицин может вызывать лекарственное повреждение печени, гемолитическую анемию и повреждение почек, влиять на метаболизм витамина К, EASL предлагает контролировать сывороточные показатели состояния печени через 6 и 12 нед. после начала приема препарата или повышения дозы. При появлении побочных эффектов прием препарата прекращается [2]. Безопасность рифампицина при декомпенсированном ЦП не изучалась.

· Рекомендуется у пациентов с ПБХ без декомпенсированного ЦП с тяжелым кожным зудом рассмотреть назначение #налтрексона 50 мг/сут курс 2-4 недели при неэффективности противозудной терапии 1-й и 2-й линии для улучшения качества жизни [338, 339].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии. В небольших РКИ короткий курс #налтрексона** был эффективен при холестатическом зуде без негативного влияния на течение основного заболевания [338, 339]. У четверти пациентов наблюдались побочные эффекты, соответствующие синдрому отмены опиатов, преимущественно транзиторные [338].

· Рекомендуется у пациентов с ПБХ без декомпенсированного ЦП с тяжелым кожным зудом рассмотреть назначение #сертралина 75–100 мг/сут при неэффективности противозудной терапии 1-й и 2-й линии для улучшения качества жизни [43, 340, 341].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. В небольших РКИ прием #сертралина**, от 6 недель до более 6 мес., в дозе 75–100 мг уменьшал кожный зуд при ПБХ [340, 341].

· Рекомендуется у пациентов с ПБХ и ПБХ/АИГ и тяжелым кожным зудом рассмотреть назначение #фиксированной комбинации инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты (внутривенно капельно по 400,0 мл 1 раз в сутки) для уменьшения выраженности симптома [342].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. В небольшом сравнительном КИ, посвященном внутрипеченочному холестазу при различных заболеваниях печени и включавшем пациентов с ПБХ, ПБХ/АИГ, назначение #фиксированной комбинации инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** **(**внутривенно капельно по 400,0 мл 1 раз в сутки в течение 11 дней) приводило к уменьшению зуда у 76% пациентов.

3.1.3.2 Лечение слабости/утомляемости

Слабость/усталость/утомляемость считается одним из наиболее частых и изнуряющих симптомов ПБХ и не коррелирует с показателями активности заболевания [343]. Объективизации симптома может помочь применение опросников (см. приложение Г7) [344, 345].

Структурированный подход при борьбе с гепатогенной слабостью/утомляемостью включает алгоритм TrACE — по начальным буквам английских словосочетаний: Treat the

Treatable — лечить вылечиваемое (анемию, дефицит витамина D, зуд и др.); Ameliorate the Amelioratable — смягчать смягчаемое (нарушения сна, депрессия и др.); Cope — справляться (стратегии-коппинги, поддержание социальных связей, физические упражнения и диета); Empathise — эмпатия, понимание окружающими [346].

Пациентов необходимо консультировать и поддерживать в разработке стратегий совладания с этой проблемой. Применяются стратегии ритмичного подхода (использование доступной энергии с максимальной эффективностью) и планирования времени (поскольку симптом обычно усиливается к концу дня, требуется перенос основных задач на более раннее время). Необходимо способствовать повышению осведомленности и пониманию этого симптома со стороны членов семьи или лиц, осуществляющих уход [15, 343].

Важно поддержание физической активности. В открытом КИ 12-недельная программа домашних упражнений (аэробные и силовые) значительно снижала слабость при ПБХ [347]. Стандартизованные психологические или поведенческие вмешательства пока не показали устойчивого эффекта, по данным КИ. Значение имеет поддержание гигиены сна, коррекция сопутствующих состояний (анемия, гипотиреоз, депрессия/тревога, синдром обструктивного апное сна) [273]. Терапия зуда и нормализация сна опосредованно снижает дневную усталость и сонливость, но прямого эффекта на слабость/утомляемость не показано [273].

Возможности медикаментозной терапии для борьбы с выраженной слабостью/утомляемостью при ПБХ ограничены. Базисные препараты УДХК**, ОБХК не влияют на слабость при ПБХ [273, 348]. ТП снижает выраженность слабости/утомляемости, но не купирует ее полностью [273]. В небольшом КИ показан позитивный эффект плазмообмена [349] (см. раздел 3.3 «Иное лечение: экстракорпоральные методы»).

· Рекомендуется пациентам с ПБХ и выраженной слабостью/утомляемостью назначать адеметионин 1200 мг/сут перорально для ее уменьшения и улучшения качества жизни [350, 351].**

Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. Адеметионин** снижает гепатогенную слабость/утомляемость при различных заболеваниях печени [350, 352]. В открытом КИ прием адеметионина** 1200 мг/сут при ПБХ приводил к снижению гепатогенной слабости/утомляемости и улучшению показателей качества жизни через 3 мес., оно сохранялось и по результатам всего курса

(6 мес.) по результатам оценки специализированных опросников [351]. Аналогичные данные получены ранее в отечественных исследованиях [353, 573]. В небольшом ретроспективном КИ при парентеральном применении адеметионина** в дозе 800 мг/сут 78% пациентов с ПБХ отметили субъективное снижение слабости/утомляемости [573].

3.1.3.3 Терапия сухого синдрома

Синдром сухости слизистых оболочек (сухой синдром, синдром *sicca*) разной степени выраженности и локализации при ПБХ регистрируется с частотой 28–70% случаев [354, 355], что существенно чаще, чем при многих других заболеваниях печени [356]. У большинства пациентов сухой синдром носит неспецифический характер и не укладывается в критерии первичного синдрома Шегрена [2]. Важно отметить, что специально спланированных исследований по лечению сухого синдрома при ПБХ нет, большинство цитируемых данных экстраполировано с КИ на моделях синдрома Шегрена и синдрома сухости слизистых. С конкретными рекомендациями по лечению сухого синдрома следует ознакомиться в рекомендациях по синдрому Шегрена [357]. В зависимости от преимущественной локализации существуют специлизированные методы, выполняемые соответствующими специалистами. Разработаны различные офтальмологические манипуляции для лечения сухого глаза [358].

Важное значение имеют немедикаментозные меры, такие как использование увлажнителей воздуха, средств ухода за кожей. Пациентам с синдромом сухого рта стоит избегать факторов, усиливающих сухость слизистых оболочек (сухой или кондиционированный воздух, длительная речевая нагрузка, употребление сухих, кислых и соленых продуктов, алкоголя, курение) [359]. Для стимуляции слюноотделения важно потребление достаточного количества жидкости в течение всего дня, особенно во время еды. Сухость во рту могут уменьшать спреи на основе 1%-й яблочной кислоты, жевательная резинка и леденцы без сахара, полоскание полости рта после еды, использование увлажнителей воздуха. Нельзя использовать жевательные резинки и леденцы с содержанием сахара ввиду высокого риска развития кариеса. Помочь в стимуляции слюноотделения могут экстракт мяты перечной, капли с соком лимона, а также настойки горьких трав (если нет противопоказаний к их применению) [360, 361]. Антигистаминные препараты, которые часто необоснованно применяют при ПБХ из-за зуда, могут усиливать сухость во рту [43, 357]. Для профилактики ксеростомии могут использоваться увлажняющие зубные пасты на безлаурилсульфатной основе с добавлением ксилита и

альгината, а также искусственные увлажнители ротовой полости в виде спреев и ополаскивателей [362, 363]. Пастой необходимо пользоваться два раза в день после еды не менее 3 мин [364]. Спреи используются в течение дня по мере необходимости [365].

Вагинальные увлажнители при вагинальной сухости могут быть полезны и не противопоказаны с позиций патологии печени, но кремы с эстрогенами при ПБХ могут быть назначены врачом-акушером-гинекологом только по согласованию с лечащим врачом [2]. Воздействие на микробиом влагалища с помощью топических средств с лактобактериями может оказать дополнительное положительное действие [366].

К редким проявлениям сухого синдрома относится дисфагия. Предполагается, что дисфагия сухости слизистой пищевода может быть устранена средствами коррекции ксеростомии, а также, теоретически, ребамипидом и использованием эзофагопротекторов, содержащих гиалуроновую кислоту и хондроитина сульфат, однако КИ в этой области не проводились.

· Рекомендуется у пациентов с ПБХ активно выявлять проявления сухого синдрома и при его наличии направлять к врачам-специалистам (врачу-офтальмологу, врачу-акушер-гинекологу, врачу-дерматовенерологу, врачу-стоматологу, врачу-ревматологу) для подбора лечения [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. При ПБХ наиболее часто регистрируется сухость глаз и (или) во рту [61, 367], реже сухой синдром проявляется сухостью влагалища и наиболее редко — дисфагией [2, 367]. При ведении пациентов с ПБХ необходимо специально спрашивать о симптомах сухости и направлять к опытным профильным специалистам [2], поскольку частота регистрации сухого синдрома в экспертных центрах в 14 раз выше, чем в клинической практике [368].

· Рекомендуется пациентам с ПБХ и сухим синдромом регулярно применять увлажняющие и смягчающие косметические средства (эмоленты) наружно с целью поддержания водно-липидного баланса, барьерных функций кожи [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

· Рекомендуется пациентам с ПБХ и ксерофтальмией применять глазные капли, содержащие карбомер или гипромеллозу (искусственные слезы и другие индифферентные препараты) по 1–2 капле в каждый глаз 4–8 раз в сутки, при необходимости — каждый час для уменьшения сухости слизистых глаз [2, 40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. При синдроме сухого глаза предпочтительно применение безрецептурных глазных капель, содержащих полимерные слезозаменители (искусственные слезы и другие индифферентные препараты), покрывающих роговицу и конъюнктиву. Обзор 43 РКИ (3497 участников с синдромом сухого глаза) показал, что безрецептурные глазные капли безопасны и эффективны [369].

· Рекомендуется у пациентов с ПБХ и рефрактерной ксерофтальмией совместно с врачом-офтальмологом рассмотреть назначение глазных капель с #циклоспорином 0,05% по 1 капле два раза в день до 6 мес. для уменьшения сухости глаз [40, 43, 370].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. Среди иммунодепрессантов наибольшую эффективность при ксерофтальмии показал режим введения 0,05% #циклоспорина по 1 капле два раза в день в течение 12 нед. [371]. Ряд гепатологических ассоциаций предлагает при ПБХ до них на первом этапе лечения использовать парасимпатомиметики [2, 3, 43]. Эффективность последних при симптомах сухости во рту и глазах продемонстрирована в РКИ, но ассоциирована с частыми побочными эффектами [372, 373]. Согласно отечественным рекомендациям, при синдроме Шегрена используется пероральный #ребамипид [357], который по данным экспериментальных исследований подавляет прогрессирование болезни Шегрена и увеличивает выработку слезной жидкости и слюны [374, 375]. В плацебо-контролируемом КИ пероральный прием ребамипида привел к значимому увеличению секреции слезной жидкости и слюны в течение 8 нед., но не показал преимуществ над плацебо [376].

· Рекомендуется информировать пациентов с ПБХ и ксеростомией о необходимости регулярно проводить профессиональную гигиену полости рта, а также направлять отдельных пациентов с ПБХ на консультацию к врачу-стоматологу-терапевту для

коррекции схемы индивидуальной гигиены полости рта пациента с целью профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта [2, 377–379].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. Сухость в полости рта способствует развитию воспалительных заболеваний пародонта и других заболеваний органов ротовой полости [359, 377]. В КИ пародонтит у пациентов с ПБХ регистрировался в 98% случаев, из них в трети — тяжелой степени, и сопровождался увеличанием количества пародонтогенов. Кроме того, при ПБХ обнаружена высокая распространенность кариеса, клиновидных дефектов зубов, повышенной стираемости зубов [359, 360, 377].

При тяжелой ксеростомии следует тщательно соблюдать гигиену полости рта для профилактики кариеса и орального кандидоза [2, 357]. Медикаментозная стимуляция слюноотделения может быть назначена врачом-стоматологом. При рефрактерности могут использоваться парасимпатомиметики с учетом возможности развития побочных эффектов [380], но они будут эффективны только в случаях хотя бы частичного сохранения паренхимы слюнных желез [381].

3.1.3.4 Терапия осложнений, связанных с хроническим холестазом

Рекомендуется пациентам с ПБХ и уровнем 25-OH витамина D в крови <20 нг/мл назначать колекальциферол в дозах в соответствии с КР Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых для коррекции нарушения обмена витамина D [17, 382–384].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. Дефицит витамина D широко распространен у пациентов с ПБХ [383]. В этих случаях показано назначение перорального колекальциферола в насыщающей дозе 400 000 МЕ для достижения целевого уровня 25(OH)D [384]. После коррекции дефицита для поддержания сывороточного уровня 25(OH)D требуется постоянный прием профилактических доз колекальциферола 400–2000 МЕ/сут витамина D_3 длительно [17, 384].

Пациентам с ПБХ, желтухой и установленным дефицитом жирорастворимых витаминов А, Е, К необходимо восполнить данные дефициты [17, 383, 386].

· Рекомендуется у пациентов с ПБХ и установленным диагнозом «остеопороз» рассмотреть совместно с врачом-эндокринологом назначение бисфосфонатов и других препаратов, влияющих на структуру и минерализацию костей (таких как #алендроновая кислота, #ибандроновая кислота, #деносумаб**) для снижения риска остеопоретических переломов. Назначение выполняется согласно КР «Остеопороз» [2, 387–389].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии. По данным РКИ, показана эффективность в улучшении МПКТ при ПБХ #алендроновой кислоты**, #ибандроновой кислоты, а также #этидроната (последний не включен КР по остеопорозу) [387, 388]. В то же время два метаанализа не выявили достаточных доказательств возможности бисфосфонатами профилактировать остеопоретические переломы при ПБХ [390, 391]. Бисфосфонаты следует использовать с осторожностью у пациентов с ВВ пищевода [3]. Эффективность и безопасность терапии #деносумабом** при ПБХ была показана в пилотном трехлетнем исследовании [389].

Нет достаточных доказательств того, что добавки витамина D и кальция как монотерапия остеопороза улучшают МПКТ или снижают риск переломов при ПБХ [390, 392, 393]. Не получено убедительных данных эффективности заместительной гормональной терапии для улучшения МПКТ при ПБХ [177, 394].

· Рекомендуется пациентам с ПБХ с нарушениями липидного обмена и сердечно-сосудистыми рисками назначение гиполипидемической терапии согласно КР «Нарушения липидного обмена» [2, 122, 395, 396].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. У пациентов с ПБХ и метаболическим синдромом значительно повышены риски сердечно-сосудистых событий и смертности по сравнению с общей популяцией [122, 395]. Не получено данных о большем риске гепатотоксичности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у пациентов с ПБХ, чем в популяции [396, 399]. Метаанализ показал их

протективное действие на снижение рисков печеночной декомпенсации и смертности при компенсированном ЦП [400]. Однако вероятность пользы применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы для первичной профилактики у пациентов с 10-летним риском сердечно-сосудистых событий менее 10% и без традиционных кардиометаболических факторов риска незначительна [401]. Комбинированная терапия фибратом и УДХК** была связана с более частыми побочными эффектами, чем монотерапия УДХК**, включая повышение уровня креатинина в сыворотке крови и миалгию [402, 403].

Отсутствуют исследования с точки зрения безопасности и эффективности терапии дислипидемии #эзетемибом и ингибиторами PCSK9 при ПБХ. Недостаточное мицеллообразование, наблюдаемое при ПБХ, подавляет абсорбцию холестерина, гипотетически ослабляя гиполипидемический эффект #эзетимиба [404].

3.1.4 Консервативная терапия в особых группах

3.1.4.1 Беременность при ПБХ

· Рекомендуется информировать женщин детородного возраста с ПБХ о том, что беременность при ПБХ без ЦП обычно имеет благоприятный исход и наличие ПБХ не является показанием к ее прерыванию (с целью планирования и сохранения беременности) [405].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. У женщин с ПБХ до развития ЦП обычно фертильность не нарушается, и возможно наступление беременности [224, 406]. Беременность развивается и благополучно завершается у 80% женщин с ПБХ, а самопроизвольные выкидыши встречаются лишь у 5% беременных. У 70% женщин с ПБХ во время беременности показатели печеночных проб оставались стабильными или даже улучшались [405–408].

· Рекомендуется информировать женщин с ПБХ и ЦП о повышенном риске осложнений при беременности и родах для их предотвращения [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. В ходе популяционного исследования обнаружено, что ЦП, независимо от этиологии, является независимым фактором риска неблагоприятных перинатальных

исходов. Анализ историй болезни 2022 беременных с компенсированным ЦП в сравнении со 110 беременными женщинами из общей популяции показал, что у 2% беременных женщин с ЦП были осложнения, связанные с нарушением функции печени, чаще с печеночной декомпенсацией в анамнезе (13%), чем с компенсированным ЦП (1,2%) [409]. Ретроспективное мультицентровое КИ показало, что при ПБХ и ПСХ беременность обычно переносится хорошо, однако женщин важно информировать о повышенном риске преждевременных родов [410].

· Рекомендуется беременным женщинам с поздней стадией ПБХ во II триместре проводить скрининговую ЭГДС для своевременного выявления ВВ пищевода [43, 411].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

· Рекомендуется пациенткам с ПБХ во время беременности продолжать прием #УДХК10–15 мг/кг массы тела для предотвращения прогрессирования ПБХ [410, 411].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. Применение #УДХК** в дозировке до 10–15 мг/кг массы тела в сутки на протяжении всего периода беременности безопасно для пациентов с ПБХ и плода [408, 410–414]. Метаанализ показал, что лечение #УДХК** не увеличивало частоту мертворождений [415]. У пациенток с ПБХ, которые продолжали принимать УДХК** в течение I триместра, не выявлено побочных эффектов для плода [410].

· Не рекомендуется у беременных женщин с ПБХ применять #ОБХК на протяжении всей беременности и грудного вскармливания, а также #фенофибрат в I триместре беременности для предотвращения осложнений [416].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. Применение #ОБХК в настоящее время не рекомендуется во время беременности или в период лактации у женщин из-за отсутствия данных о безопасности.

При выраженном холестазе, наблюдавшемся до беременности, фибраты могут использоваться после I триместра, если польза их применения перевешивает риски [416].

· Рекомендуется беременным женщинам с ПБХ выполнять исследование уровня желчных кислот в крови (при его доступности) и определение активности АЛТ в крови в связи с ассоциацией их повышения с риском преждевременных родов, антенатальной гибели плода и других осложнений с целью их предотвращения [410, 417].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. Наблюдение за женщинами с диагнозом ПБХ и ПСХ и беременностью на сроке ≥20 нед. показало, что частота преждевременных родов составила 28%, 76% из которых были спонтанными. Преждевременные роды ассоциированы с уровнем желчных кислот в организме матери [410, 417]. Повышение уровня общих желчных кислот до 100 мкмоль/л считается фактором высокого риска антенатальной гибели плода.

· Рекомендуется пациенткам с ПБХ во время грудного вскармливания продолжать прием УДХК для предотвращения прогрессирования ПБХ [414, 416, 418].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. Применение УДХК** во время грудного вскармливания считается безопасным для ребенка [414, 419]. Не обнаружено следов УДХК** в грудном молоке при приеме в дозе 750 мг [418]. Доза УДХК** до 1500 мг/сут не оказывала влияния на содержание желчных кислот в грудном молоке и развитие детей [414, 420].

· Рекомендуется проводить внеочередной визит диспансерного наблюдения и обследования у пациенток с ПБХ в послеродовом периоде для своевременного выявления ухудшения течения заболевания и коррекции лечения [421].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. Непосредственно после родов лабораторные показатели функциональных нарушений печени у 60–70% пациенток с ПБХ могут возрастать, при этом более чем у половины возникает зуд, требующий симптоматического лечения [421], но на протяжении

нескольких недель постепенно снижаются, возвращаясь к исходному уровню, отмечавшемуся до беременности [405, 407, 422, 423].

· **Рекомендуется рассмотреть у беременных пациенток с ПБХ и интенсивным холестатическим кожным зудом в III триместре, сохраняющимся на фоне терапии #УДХК**, назначение #рифампицина ** (300–600 мг в день) для купирования зуда [416].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. Безопасность #рифампицина** в III триместре беременности показана в КИ у женщин с внутрипеченочным холестазом [424].

· **Рекомендуется рассмотреть у беременных пациенток с ПБХ и интенсивным холестатическим кожным зудом проведение плазмафереза для купирования зуда [425].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. При тяжелом зуде может быть также рассмотрен плазмаферез, который эффективно снижал зуд в том числе у беременных женщин, показав свою безопасность в отношении плода [425, 426].

3.1.4.2 ПБХ у мужчин

Хотя ПБХ считается преимущественно женским заболеванием, в работах последних лет отмечается более частое, чем ранее, выявление ПБХ у мужчин [25, 427]. По данным КИ, мужчины с ПБХ в среднем старше, у них реже наблюдаются кожный зуд, слабость, абдоминальный дискомфорт, остеопения, дислипидемия, а также сочетанные АИЗ. С другой стороны, чаще выявляются желтуха, желудочно-кишечное кровотечение, а также сахарный диабет 2-го типа. При мужском ПБХ отмечаются более высокие сывороточные уровни АЛТ, ЩФ, билирубина, более низкое число тромбоцитов в крови. По иммунологическим параметрам принципиальные различия отсутствуют, однако реже обнаруживаются антитела к центромерам. Гистологическая картина характеризуется более частым выявлением выраженного фиброза и ЦП [427]. Риск развития ГЦР у мужчин выше

[428]. Имеются основания полагать, что более агрессивное течение ПБХ в определенной мере связано с отсутствием настороженности развития заболевания у мужчин, ведущее в свою очередь к запоздалой диагностике.

Мужчины с ПБХ хуже отвечают на терапию УДХК** по сравнению с женщинами, хотя эти результаты подтверждаются не всеми исследованиями [25, 225, 429]. Но пока недостаточно данных, чтобы рассматривать мужской пол как фактор более раннего начала терапии 2-й линии. К особенностям ведения мужчин с ПБХ следует отнести потребность в раннем скрининге ГЦР (см. раздел 5.2 «Наблюдение»). Показатель заболеваемости ГЦР при ПБХ у мужчин составляет 9,82 на 1000 человеко-лет (у женщин — 3,82 на 1000 человеко-лет) [428].

3.1.4.3 Лечение при выраженной дуктопении

Дуктопения (или синдром исчезающих желчных протоков) — патологическое состояние, характеризующееся потерей междольковых желчных протоков в ≥50% портальных трактов, подтвержденное гистологическим заключением с оценкой не менее 11 портальных трактов. ПБХ является одним из холестатических заболеваний, которые в конечном счете приводят к дуктопении [430].

Выраженная дуктопения характерна для позднего ПБХ. Но выделяют прогностически неблагоприятную форму ПБХ с ранним тяжелым холестазом и обширной потерей желчных протоков, но без исходного выраженного фиброза или ЦП. Этот фенотип часто остается недооцененным [431]. Тяжелую форму дуктопении, характеризующуюся прогрессирующей потерей или полным исчезновением внутрипеченочных желчных протоков при различных заболеваниях, в первую очередь ПБХ, также называют «синдромом исчезающих желчных протоков» [432].

Ранний ПБХ с выраженной дуктопенией в КИ выявляется в 9–25% случаях [104, 431, 433, 434], но истинная распространенность неизвестна, так как биопсия печени обычно выполняется АМА-негативным пациентам с нетипичными проявлениями или плохим ответом на терапию [431]. При раннем ПБХ с дуктопенией наблюдается более высокий уровень биохимических маркеров, часто он АМА-негативен, может протекать с желтухой на ранних стадиях [431]. Исходно высокий уровень общего холестерина считается маркером наличия дуктопении на ранней стадии ПБХ [431,435, 436].

Выраженная дуктопения подтверждается патолого-анатомическим исследованием ткани печени. Гистологическая оценка по системе Y. Nakanuma et al. (см. приложение А2.2), может быть более подходящей для пациентов с ПБХ, у которых потеря желчных протоков является важным признаком, поскольку в ней оценивается потеря желчных протоков наряду с фиброзом и некровоспалительной активностью. Для объективной морфологической оценки степени выраженности дуктопении целесообразно использование патолого-анатомическое исследование биоптата печени с применением ИГХ методов для визуализации сохранившихся желчных протоков (см. раздел 2.5.1 «Морфологическая диагностика»). При этом следует учитывать вероятность реактивной билиарной пролиферации.

Данный фенотип прогностически неблагоприятен. Наличие дуктопении наряду с портальным и перипортальным фиброзом относится к ключевым признакам, характеризующим прогрессирование ПБХ, коррелирует с плохим ответом на терапию и негативным прогнозом для пациента [213, 249, 437] Данные КИ, включающего 118 пациентов с ПБХ, показали, что наличие синдрома исчезающих желчных протоков на момент постановки диагноза привело в 23% случаев к ТП или смерти в течение последующих двух лет [430].

Лечение при этом варианте ПБХ не разработано и проводится по стандартной схеме. Поскольку выраженная дуктопения является фактором риска плохого ответа на УДХК** [431], предполагается, что раннее добавление препаратов 2-й линии может улучшить прогноз [431].

3.1.4.4 Лечение ПБХ на стадии ЦП

Лечебные подходы к ведению пациента с ПБХ при выявлении ЦП и его осложнений основываются на соответствующих КР «Цирроз и фиброз печени» [107]. При этом есть особенности и ограничения при ведении ПБХ в стадии декомпенсированного ЦП в связи с развитием выраженной дуктопенией и рисками неблагоприятных исходов.

· Рекомендуется у пациентов с ПБХ и ЦП проводить терапию #УДХК для снижения риска декомпенсации и повышения безтрансплантационной выживаемости. При декомпенсированном ЦП терапия #УДХК** может способствовать рекомпенсации, но требует тщательного контроля в связи с риском ухудшения состояния [277, 429, 438].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. В КИ, включавшем 501 пациента с ПБХ и компенсированным ЦП, терапия #УДХК** связана со снижением частоты декомпенсации, общей смертности, смертности от заболеваний печени или необходимости ТП у пациентов, ответивших на лечение [429]. Согласно инструкции по применению #УДХК**, ее назначение на стадии декомпенсированного ЦП, как и при выраженной печеночной недостаточности, противопоказано. При лечении #УДХК** пациентов на поздних стадиях ПБХ крайне редко отмечались случаи декомпенсации ЦП с частичным обратным развитием после отмены препарата [439]. Предполагается, что в этих случаях тяжелая дуктопения обуславливает усиление желтухи при терапии #УДХК** [277, 439, 573]. В то же время в КИ показана возможность рекомпенсации ЦП при ПБХ на фоне лечения #УДХК** (1 год) у 41,7 и 9,5% пациентов с ответом на #УДХК** и без него соответственно [438]. Вероятно, декомпенсированный ЦП с тяжелой дуктопенией в отдельных случаях при нарастании желтухи может потребовать отмены или уменьшения дозы #УДХК**, но четкие критерии для этого не разработаны.

· Не рекомендуется у пациентов с ПБХ и декомпенсированным ЦП проводить терапию фибратами для предотвращения декомпенсации и неблагоприятных исходов [3, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

· Не рекомендуется у пациентов с ПБХ и декомпенсированным ЦП, а также с компенсированным ЦП и признаками ПГ проводить терапию ОБХК для предотвращения декомпенсации и неблагоприятных исходов [3, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. В настоящее время фибраты и ОБХК противопоказаны при декомпенсированном ЦП [17, 431, 440]. Так, имеются серии наблюдений, показывающие повышенный риск декомпенсации ЦП и смертности на фоне применения ОБХК [441]. ОБХК противопоказана пациентам с ЦП с классом по Чайлд — Пью В или С, а также пациентам с ЦП класса А при наличии любых признаков ПГ [3, 17, 294, 440, 442, 443].

· Рекомендуется пациентам с ПБХ и декомпенсированным ЦП проводить регулярное длительное лечение высокодозовым 20% раствором #альбумина человека в дозах в соответствии с КР «Фиброз и цирроз печени» для повышения выживаемости [107, 444].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. Регулярные инфузии #альбумина** повышают выживаемость пациентов с декомпенсированным ЦП [445], в том числе при ПБХ [444]. Назначение высокодозного раствора #альбумина человека** регламентируется КР «Фиброз и цирроз печени» (40 г 2 раза в неделю на протяжении первых 2 нед., затем 40 г 1 раз в неделю в амбулаторных условиях пациентам с декомпенсированным ЦП на протяжении не менее 3 мес.).

При выявлении признаков декомпенсации ЦП с повышением уровня билирубина >100 мкмоль/л пациентов следует рассматривать как кандидата на ТП (см. раздел 3.2.2 «Трансплантация печени»).

3.1.4.5 Лечение ПБХ/АИГ

Малая распространенность вариантных синдромов ПБХ затрудняет проведение крупных РКИ. Вопросы целесообразности и критериев для назначения ИСТ, ее влияния на прогноз пациентов с ПБХ/АИГ остаются предметом обсуждения. В клинической практике ПБХ/АИГ рассматривается как сочетание 2-х заболеваний (ПБХ, АИГ) с соответственным назначением терапии по каждому заболеванию.

Схемы лечения обычно включают ГК, азатиоприн**, УДХК** и их комбинации [27]. При ПБХ/АИГ в качестве компонента ИСТ использовались преднизолон**, #метилпреднизолон**, будесонид**, азатиоприн**, #микофенолата мофетил**, #такролимус**, #циклоспорин** [209]. Компонент ИСТ при ПБХ/АИГ подбирается согласно принципам лечения, указанным в соглашении по АИГ [186].

Комбинация ГК (преднизон** или преднизолон** 30 мг/сут с постепенным снижением в течение 4 нед. до 10 мг/сут) и УДХК азатиоприн** 50–150 мг/сут) по сравнению с монотерапией УДХК** [207]. У пациентов с ПБХ/АИГ, получавших комбинированную терапию, отмечалось улучшение лабораторных маркеров, показателей фиброза печени и 10-летнего прогноза по выживаемости без ТП [188]. В крупном многоцентровом КИ при ПБХ/АИГ у пациентов с умеренным пограничным гепатитом

эффективность обеих схем (монотерапия УДХК против УДХК + ГК ± азатиоприн**) в отношении биохимического ответа была сопоставимой (80%), тогда как при тяжелом гепатите эффективность монотерапии УДХК** была значимо ниже [446]. Остается спорной необходимость дополнительного назначения УДХК** к ИСТ пациентам с преобладающим морфологическим паттерном АИГ без лабораторных признаков холестаза, но с серологическими и гистологическими признаками ПБХ. Учитывая редкость нежелательных явлений и возможные благоприятные эффекты, вероятно, назначение УДХК** показано всем пациентам, которые соответствуют Парижским критериям ПБХ [2].

На сегодняшний день нет достаточных доказательств эффективности при ПБХ/АИГ #ОБХК, фибратов, однако они используются по аналогии с классической формой ПБХ в качестве терапии 2-й линии при отсутствии ответа на терапию УДХК** [209, 447]

· Рекомендуется при ПБХ/АИГ назначать лечение в соответствии с доминирующим морфологическим паттерном с учетом клинических данных для достижения ответа на терапию [27, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. Терапевтическую тактику следует выбирать по преобладающему морфологическому паттерну [27]. Данная концепция основана на гипотезе об отдельных заболеваниях со смешанными атипичными клиническими признаками в рамках вариантных синдромов, а не о сопутствующих болезнях [449].

· Рекомендуется пациентам, которые соответствуют критериям O. Chazouilleres et al. (Парижским критериям) ПБХ/АИГ, назначать УДХК в дозе 13–15 мг/кг в комбинации с иммуносупрессивной терапией (ИСТ) (преднизолон**, начальная доза 30–60 мг/сут, азатиоприн** 50–150 мг/сут) с целью достижения ответа на лечение [188, 205, 207, 448].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии. Терапия УДХК** в стандартных для ПБХ дозах показана пациентам с преобладающими морфологическими признаками ПБХ [2]. В исследовании данной группы пациентов отмечался биохимический ответ на терапию УДХК** [450].

В КИ, включавшем 83 пациента с ПБХ/АИГ, отсутствие ИСТ у пациентов с тяжелым перипортальным гепатитом было ассоциировано с худшим прогнозом по выживаемости без ТП в сравнении с пациентами, получавшими ИСТ [209]. Пациентам с тяжелым перипортальным гепатитом показано назначение ИСТ [55, 209, 451, 452].

При умеренно тяжелом пограничном гепатите возможно назначение ИСТ сразу после постановки диагноза [55, 451, 452]. Также при умеренной активности перипортального гепатита допустима монотерапия УДХК** с решением вопроса о назначении ИСТ через 3 мес. при недостаточном ответе [2, 453].

3.1.4.6 Лечение при иммуноопосредованных заболеваниях, ассоциированных с ПБХ

Сопутствующие внепеченочные АИЗ часто встречаются у пациентов с ПБХ, но не влияют на долгосрочные результаты лечения ПБХ [454].

· **Рекомендуется назначать терапию пациентам с ПБХ и коморбидными иммуноопосредованными заболеваниями совместно с соответствующими специалистами (прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога первичный/повторный, прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный/повторный, прием (осмотр, консультация) врача-дерматовенеролога первичный/ повторный, прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный/повторный) с учетом возможной гепатотоксичности применяемых препаратов для оптимизации лечения [454].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. Эффективность стандартных базисных противовоспалительных препаратов, таргетных синтетических средств, ГК и генно-инженерных биологических препаратов в отношении течения и исходов ПБХ изучена недостаточно. В этой связи лечение сопутствующих иммунозависимых заболеваний у больных ПБХ должно осуществляться профильным специалистом (ревматолог, гастроэнтеролог, дерматолог и другие) в рамках мультидисциплинарного подхода в соответствии с установленными принципами терапии и действующими КР по данным нозологиям. Применение потенциально гепатотоксичных препаратов (#метотрексат**, #лефлуномид**, #азатиоприн**, ингибиторы фактора некроза опухоли-α) у пациентов с ПБХ и сопутствующими ревматическими заболеваниями не является абсолютно противопоказанным, но требует тщательной оценки соотношения пользы/риска и строгого

мониторинга функции печени [71]. Решение о назначении данных препаратов должно приниматься совместно врачом-ревматологом и врачом-гастроэнтерологом с учетом активности ПБХ, наличия и степени выраженности печеночной недостаточности, активности ревматического заболевания и спектра его системных проявлений, а также доступности альтернативных методов терапии.

3.2 Хирургическое лечение

3.2.1 Лечение портальной гипертензии

ПГ является следствием повышенного давления в воротной вене по различным причинам и связана с клиническими проявлениями, такими как спленомегалия, гиперспленизм, варикозное расширение вен пищевода и асцит, а также развитием ПЭ. ПГ является основной причиной декомпенсации ЦП [455–457].

Как отмечалось выше, для пациентов с ПБХ характерно развитие и прогрессирование ПГ (в том числе с развитием ВВ пищевода) до формирования цирротической трансформации печени. При сопоставлении данных измерения градиента давления в печеночных венах с результатами гистологического заключения и клинико-лабораторных показателей было продемонстрировано, что ПГ возникает на ранних стадиях ПБХ задолго до повышения уровня билирубина в сыворотке крови [458]. При этом определение градиента давления в печеночной вене может недооценивать распространенность и тяжесть ПГ у пациентов с ПБХ [459]. По некоторым данным, у 82% доцирротических пациентов с ПБХ наблюдается ПГ, а у 34% — ПГ высокого риска (градиент давления в печеночной вене >12 мм рт. ст.) [458]. В другом ретроспективном КИ у 24,2% была выявлена ПГ на доцирротической стадии [172]. Выживаемость без ТП у пациентов с ПБХ на ранней стадии с клинически значимой ПГ значительно ниже, чем без нее. Наиболее значимым неблагоприятным прогностическим фактором является спленомегалия на ранних стадиях ПБХ [460]. Описано развитие рецидивирующих кровотечений из ВВ пищевода у пациента с ПБХ в отсутствие ЦП [461]. Имеются данные о том, что раннее начало терапии УДХК** может замедлить развитие ВВ пищевода у пациентов с ПБХ [172, 462, 463].

· Рекомендуется у пациентов с ПБХ проводить лечение ПГ и ее осложнений в соответствии с КР «Цирроз и фиброз печени» [107, 459, 469, 470].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. Хирургические аспекты лечения осложнений ПГ, таких как резистентный асцит, рецидивирующее кровотечение из ВВ пищевода, подробно рассматриваются в действующих КР «Цирроз и фиброз печени» [107]. Особенностей в лечении ПГ у пациентов с ПБХ по сравнению с другими видами ЦП не имеется [459]. Проведение эндоскопического лечения ВВ у пациентов с ПБХ и осложнениями ПГ в отсутствии ЦП увеличивает продолжительность жизни без ТП [14]. У пациентов с ЦП прогностического класса В и С по Чайлд — Пью с ВВ высокого риска комбинация перорального #карведилола** и эндоскопического лигирования варикозных расширений пищевода для первичной профилактики варикозного кровотечения более эффективна, чем любая из этих терапий по отдельности [3, 471].

TIPS (операция шунтирующая на венах) — метод, позволяющий улучшить качество жизни пациента с ЦП и резистентным асцитом, рецидивирующими кровотечениями из ВВ пищевода и желудка, снижает риск повторных кровотечений и повышает выживаемость [15, 459, 464–468]. Ретроспективное КИ показало, что он в лечении ПГ при ПБХ так же эффективен, как при ЦП вирусной этиологии [470].

3.2.2 Трансплантация печени

ТП при ПБХ выполняется с целью лечения декомпенсированного ЦП, ГЦР, а также если некоторые симптомы и осложнения самого заболевания не поддаются контролю с помощью лекарственной терапии [472]. При ПБХ одно- и пятилетняя выживаемости пациентов после ТП составляют 93–94% и 82–90% соответственно, а показатели выживаемости трансплантата составляют 85–86% в течение 1 года и 81–82% в течение 5 лет, являясь одними из самых высоких по сравнению с другими показаниями к ТП [473].

После выполненной ТП возможен возврат ПБХ. Он определяется как повторное возникновение заболевания в трансплантате печени [474–476] Термин «возврат» обусловлен тем, что понятий «ремиссия» и «рецидив» для ПБХ не существует [476].

По данным зарубежных источников, частота возврата ПБХ составляет от 21 до 37% через 10 лет и примерно 40% через 15 лет после ТП [477]. В российском КИ, включавшем 50 реципиентов трансплантата печени, частота выявления ПБХ в течение 5 лет наблюдения составила 10% [476].

Среднее время от ТП до выявления возврата ПБХ составляет 3–5,5 года [478]. Возврат ПБХ может привести к ухудшению выживаемости трансплантатов и реципиентов, но частота потери трансплантата из-за возврата ПБХ низкая (1–5,4%) [479, 480]. Среднее время от возврата ПБХ до декомпенсации или потери трансплантата составляет 6–8 лет [481, 482]. К факторам риска возврата ПБХ после ТП относят: молодой возраст реципиента — <50 лет при диагностике ПБХ или <60 лет при ТП [479]; несоответствие пола донора и реципиента, а также короткое время операции; наличие у реципиента HLA-B60 и HLA-DR8 [483]. Клинические проявления возвратного ПБХ менее специфичны, чем проявления ПБХ в родной печени. Слабость/утомляемость и зуд наблюдаются примерно у 10% пациентов с возвратом ПБХ [484].

· Рекомендуется рассмотреть показания к выполнению ТП у пациентов с декомпенсированным ЦП и (или) рефрактерным кожным зудом, вызванным ПБХ для предотвращения летального исхода, улучшения качества жизни [2, 43, 473, 485 – 487].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. В 1980-х годах ПБХ был одним из основных показаний к ТП. Появление терапии УДХК** улучшило течение заболевания и выживаемость, и количество пациентов с ПБХ с декомпенсированным ЦП, которым требуется ТП, резко снизилось за последние десятилетия [487 – 490]. Декомпенсация ЦП и потребность в ТП в основном возникают у пациентов, не отвечающих на базисную терапию, и (или) с поздним выявлением заболевания [224, 473, 477, 491].

· Рекомендуется у пациентов с ПБХ и декомпенсированным ЦП проводить оценку по шкале MELD-Na (и другим модификациям MELD) и при значении ≥15 баллов направлять в центр трансплантации для внесения в лист ожидания ТП с целью предотвращения летального исхода [2, 43, 485, 486, 490, 493].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. Прогностический класс ЦП по Чайлд — Пью и шкала MELD (и ее модификации) используются повсеместно для определения приоритетов в листе ожидания [494]. MELD позволяет прогнозировать трехмесячную летальность у пациентов с

терминальными заболеваниями печени [495]. В настоящее время приоритет отдается шкале MELD-Na [496].

Шкала MELD-Na основана на определении логарифмической зависимости содержания креатинина, билирубина, МНО и натрия в сыворотке крови (см. приложение Г3). Она позволяет уточнить краткосрочный прогноз летального исхода и оценить необходимость направления в центр трансплантации. Существуют онлайн-калькуляторы для быстрого расчета: http://transpl.moscow/calc/meld, https://medicalc.pro/meld и др.

Накоплен опыт применения показателя MELD 3.0, при расчете которого используются значения альбумина, пол и возраст кандидата. Его использование позволяет несколько повысить приоритет женщин в листе ожидания (что важно при ПБХ, учитывая его половые особенности) и более точно определять прогноз [497].

В то же время в крупном КИ показано, что оценка по шкале MELD-Na недооценивает риск смерти в листе ожидания для пациентов с ПБХ по сравнению с другими заболеваниями [492]. Она не учитывает влияние на прогноз для жизни таких осложнений, как резистентный асцит, рецидивирующие гастроинтестинальные кровотечения, ПЭ, наличие злокачественного новообразования печени. Смертность пациентов ПБХ в листе ожидания выше по сравнению с другими заболеваниями печени [498]. Поэтому могут быть использованы дополнительно различные системы коррекции баллов MELD, определяемые локальными рекомендациями трансплантационного центра [490, 499]. Так, модель выживаемости Мейо включает возраст, билирубин, альбумин, протромбиновое время, наличие отеков и прием диуретиков (см. приложение Г6), онлайн-калькулятор: www.mayoclinic.org/medical-professionals/transplant-medicine/calculators/the-updated-natural-history-model-for-primary-biliary-cholangitis/itt-20434724. Она может быть использована дополнительно [490, 500, 501].

Текущие критерии внесения в лист ожидания ТП для больных ПБХ основаны на оценке MELD-Na ≥15, уровне сывороточного билирубина ≥6 мг/дл (≥102,6 мкмоль/л) или показателе по шкале Мейо ≥7,8 [2, 29, 43, 488].

· Рекомендуется направлять больных ПБХ с интенсивным и рефрактерным к терапии кожным зудом в трансплантологический центр для внесения в лист ожидания ТП с целью выполнения ТП для улучшения качества жизни [2, 43, 485, 486].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. Дополнительным, хотя и редким показанием к ТП является рефрактерный кожный зуд, не поддающийся медикаментозному лечению [485]. Не существует стандартизированных правил для определения приоритета при ТП для пациентов с холестатическим зудом. Центры трансплантации могут рассматривать каждый случай индивидуально.

Еще одним показанием к ТП является формирование ГЦР на фоне ПБХ [502].

· Рекомендуется в период нахождения пациента с ПБХ в листе ожидания ТП проводить активное выявление и лечение осложнений заболевания и ассоциированных с ПБХ заболеваний для улучшения результатов ТП [490].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. Ассоциированные с ПБХ заболевания и его специфические осложнения могут оказать влияние на результаты ТП, поэтому требуется их выявление и лечение во время нахождения пациента в листе ожидания [490]. Так, остеопороз является распространенным осложнением ПБХ. В то же время пациенты после ТП склонны к остеопении и остеопорозу с ожидаемой потерей костной ткани от 8 до 18% в первые 3–6 мес. и развитием от 20 до 40% случаев переломов в первый год после ТП. В связи с этим профилактика, своевременное выявление и лечение остеопороза до и после ТП являются обязательными в общем ведении ПБХ [177, 490, 503, 504]. Липидоснижающая терапия должна быть индивидуализирована на основе оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний и сопутствующих заболеваний [396, 399, 505]. Подробно диагностика и лечение осложнений ПБХ и ассоциированных заболеваний описаны в разделах 2–4 данных КР.

· Рекомендуется у пациентов с ПБХ после ТП с дисфункцией трансплантата с целью выявления возвратного ПБХ или ее иных причин назначать комплекс исследований для диагностики отторжения трансплантата печени (включающий определение активности ЩФ и патолого-анатомическое исследование ткани печени), исследование уровня иммуноглобулина М в крови (IgM) и устанавливать возврат ПБХ на основании клинико-лабораторных (холестатический паттерн дисфункции трансплантата, повышение сывороточного IgM) и гистологических признаков [474–476, 506].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. Диагностика возврата ПБХ должна опираться на клинические, серологические и гистологические признаки. К клиническим признакам относятся холестатический паттерн дисфункции трансплантата при условии проведения ТП по поводу ПБХ и отсутствии других причин развития дисфункции трансплантата. Определение АМА не имеет большого значения, так как их уровень остается повышенным после ТП у большинства пациентов и не коррелирует с активностью ПБХ [481]. Напротив, сывороточное содержание IgM при возврате ПБХ повышается [507]. Характерная для ПБХ дуктопения после ТП не является патогномоничным признаком, поскольку может встречаться при других болезнях трансплантата [508]. Гистологическими признаками возврата ПБХ являются: 1) лимфоплазмоцитарный инфильтрат в портальных трактах; 2) лимфоидные скопления; 3) эпителиоидные гранулемы; 4) повреждение желчных протоков [506, 509]. J. Neuberger et al. предложено у серопозитивных пациентов, перенесших ТП по поводу ПБХ, считать возврат вероятным при наличии двух, а определенным — трех гистологических признаков [507]. Отечественные авторы предлагают определять возврат ПБХ на основании серологических (АМА-М2 + повышение IgM) и гистологических признаков и исключения других причин дисфункции трансплантата и считать возврат вероятным при наличии всех серологических и двух гистологических признаков, а определенным — при наличии всех четырех гистологических признаков [476].

При подозрении на возврат ПБХ после ТП необходимо проводить дифференциальную диагностику с острым клеточным отторжением, хроническим отторжением, лекарственной гепатотоксичностью, жировой болезнью трансплантата, ишемической холангиопатией, билиарными стриктурами [506].

· Рекомендуется реципиентам, перенесшим ТП по поводу ПБХ, назначать #УДХК для профилактики возврата ПБХ в трансплантате [510, 511].**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии. В метаанализах показано, что профилактическое применение #УДХК** снижало частоту возврата ПБХ [510, 511]. В настоящее время убедительных доказательств влияния того или иного режима поддерживающей ИСТ (ингибиторов кальциневрина, препаратов микофеноловой кислоты и #азатиоприна**, а также ГК) на риск возврата ПБХ в трансплантате недостаточно [479, 481, 512 – 514]. По данным метаанализа, применение

такролимуса** повышало риск возврата ПБХ [510]. В то же время более поздние крупные исследования не подтверждают влияние какого-либо из ингибиторов кальциневрина на возврат ПБХ [515, 516]. Показано, что применение микофенолата мофетила** у пациентов с ПБХ после ТП было связано со снижением риска потери трансплантата и смерти, но не влияло на возврат заболевания [515].

· Рекомендуется пациентам с возвратным ПБХ после ТП назначать #УДХК для его лечения [517 – 520].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. Лечение возвратного ПБХ не разработано. Имеются небольшие исследования по лечению #УДХК**. Так, в работе, включавшей 52 пациента с возвратом ПБХ, из которых 38 получали #УДХК**, в том числе в низких дозах, получено биохимическое, но не гистологическое улучшение [519]. В другом КИ, включавшем 16 пациентов с возвратом ПБХ, получавших #УДХК**, также отмечено позитивное влияние на активность ЩФ [517]. Проведение КИ затруднено тем, что многие пациенты после ТП превентивно получают #УДХК**. Появились данные о применении препаратов 2-й линии (#ОБХК, фибратов) для лечения возвратного ПБХ: они, по-видимому, безопасны после ТП и приводят к снижению лабораторных показателей [521]. Не существует рекомендаций по коррекции режимов иммуносупрессии при возврате ПБХ [476, 521].

3.3 Иное лечение: экстракорпоральные методы

Рекомендации ряда профессиональных ассоциаций включают ЭМД в поэтапный подход к лечению рефрактерного холестатического зуда [2, 43, 522 – 524]. Эффективность ЭМД при зуде, по всей видимости, ассоциирована с элиминацией желчных кислот и аутотоксина (лизофосфолипаза D) из системного кровообращения, подавлением процесса, вызывающего зуд [524]. Наиболее исследованными при холестазе являются плазмообмен и альбуминовый диализ. В рекомендациях зарубежных ассоциаций указывается потенциальная эффективность при ПБХ методов альбуминового диализа, таких как метод молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы (Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)) или метод сепарации и адсорбции фракционированной плазмы (fractionated plasma separation and adsorption system, FPSA или Prometheus) [2, 15, 43]. Альбуминовый диализ снизил статистически значимо зуд у 75% пациентов с

холестатическими заболеваниями, в том числе с ПБХ и рефрактерностью к консервативной терапии при проведении двух последовательных процедур в среднем с суммарной длительностью 15 ч, причем на фоне значимого снижения более чем на 50% уровня желчных кислот [523, 524]. Ряд работ, исследовавших на небольших группах влияние гемоперфузии и плазмоперфузии через сорбционные колонки на зуд и утомляемость, показал их уменьшение по оценочным шкалам вместе со снижением уровней желчных кислот [525]. По данным двух крупных метаанализов выявлено статистически значимое снижение выраженности ПЭ (ОР 0,67–0,71) при применении различных систем поддержки печени, включающих методы плазмообмена, гемоперфузии и альбуминового диализа [526, 527]. Перспективно применение селективных методик плазмофильтрации и плазмодиафильтрации для лечения зуда, слабости/утомляемости и ПЭ при ПБХ [527].

Важно, что плазмообмен был безопасен и эффективно снижал зуд в том числе у беременных женщин [24, 425] (см. раздел 3.1.4.1 «Беременность при ПБХ»).

· Рекомендуется у пациентов с ПБХ при интенсивном зуде или нарастании ПЭ, рефрактерных к терапии, для их коррекции рассмотреть выполнение ЭМД (альбуминовый диализ, плазмообмен, гемоперфузия) [2, 43, 523 – 525, 587].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии. В проспективном когортном КИ плазмообмен показал эффективность в снижении зуда, уровня билирубина и активности трансаминаз, а также повышал качество жизни у 17 пациентов с хроническим холестазом, рефрактерным к терапии, в том числе с ЦП. Эффект сохранялся в течение 90 суток после проведения плазмообмена [523]. Моноцентровое когортное КИ подтвердило эффективность плазмообмена в уменьшении зуда и слабости/утомляемости [349]. Американская ассоциация специалистов в области афереза для терапии холестатического зуда рекомендует следующий режим плазмообмена: объем 1–1,5 объема циркулирующей плазмы и кратность проведения процедур — сначала 3 процедуры (еженедельно или раз в две недели), затем 2–4 раза в месяц для поддержания клинического эффекта [528].

Решение о проведении ЭМД принимается в индивидуальном порядке, а выбор метода зависит от параметров состояния пациента и доступности в медицинском учреждении.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

4.1 Реабилитация

Предполагается, что большинство пациентов с хроническими заболеваниями печени хорошо переносят умеренную физическую нагрузку [560, 561], а физические упражнения способствуют снижению гепатогенной слабости/утомляемости (см. раздел 3.1.1 «Немедикаментозное лечение»). Показано, что даже в терминальной стадии ПБХ в период ожидания ТП индивидуально подобранная лечебная физкультура улучшает кардиореспираторную выносливость [562]. Важное значение может иметь психологическая реабилитация.

· Рекомендуется рассмотреть необходимость проведения приема (тестирования, консультации) медицинского психолога первичный у отдельных пациентов с ПБХ для улучшения качества жизни [2, 3, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. Качество жизни пациентов с ПБХ снижено вследствие прежде всего таких симптомов, как зуд и утомляемость. Психологическая реабилитация направлена на социальную и психическую адаптацию пациентов к заболеванию, лечению и изменению вследствие такого образа жизни. Клинико-психологическая помощь может благоприятно сказываться на приверженности пациента к лечению. В РКИ показано, что психологические программы при ПБХ позитивно влияют на психическое здоровье, качество жизни и тяжесть симптомов [563].

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1. Стратификация рисков прогрессирования и развития осложнений

Современная оценка стратификации рисков, направленная на выявление пациентов с ПБХ и повышенным риском прогрессирования заболевания, включает углубленный анализ демографических, клинических и лабораторных данных, профилей антител, оценку фиброза печени с использованием как инвазивных, так и неинвазивных методов, ответ на лечение [222].

Оценка риска начинается с момента верификации диагноза ПБХ. Она включает в себя демографические факторы (возраст и пол), лабораторные данные (в том числе показатели функции печени), клинические и серологические параметры (такие, как профиль антител), неинвазивную диагностику фиброза [43].

1. Демографические данные

1.1. Пол. ПБХ преимущественно поражает женщин, а у мужчин диагноз часто устанавливается с задержкой, что приводит к его выявлению на более продвинутой стадии заболевания (ЦП). У мужчин с ПБХ отмечается повышенный риск развития желтухи, острой печеночной недостаточности, спонтанного бактериального перитонита, ТП и смертности, связанной с печенью. У женщин риск ГЦР увеличивается пропорционально гистологической стадии, тогда как у мужчин ГЦР может возникнуть на любой стадии [2, 43, 222].

1.2. Возраст. В старшей группе пациентов (возраст на момент постановки диагноза >55 лет) уровень смертности соответствует показателю в общей популяции, а у молодых пациентов с ПБХ уровень смертности из-за причин, связанных с печенью, в семь раз выше ожидаемого. Возраст при постановке диагноза связан с ответом на терапию УДХК** (90% среди пациентов старше 70 лет и до <50% для пациентов моложе 30 лет) и выживаемостью без ТП. Молодой возраст связан с повышенным риском неэффективности лечения, ТП и смерти, самые высокие шансы ответа на терапию УДХК** наблюдаются у пациентов старше 65 лет [223 – 225].

2. Клинические факторы

2.1. Симптомный ПБХ. Считается, что наличие симптомов ПБХ свидетельствует о худшем прогнозе, но данные противоречивы. Вероятно, наличие симптомов является показателем стадии заболевания, а не независимым фактором прогноза [226, 227].

2.2. Ассоциированные с ПБХ заболевания.

2.2.1. ПБХ /АИГ имеет худший долгосрочный прогноз по сравнению с изолированными ПБХ или АИГ: ускоренное прогрессирование фиброза печени (69,6% против 46,2%), повышение риска смерти, связанной с заболеванием печени, и необходимости ТП [228, 229].

2.2.2. Внепеченочные АИЗ. Данные о влиянии на прогноз противоречивы. В крупном ретроспективном КИ показано негативное влияние на выживаемость сочетания ПБХ с системной склеродермией [93]. В другом крупном КИ не показано влияние АИЗ на прогноз ПБХ [73].

3. Лабораторные данные

3.1. Биохимические показатели. Связь между активностью сывороточной ЩФ, риском ТП и смерти у пациентов с ПБХ является логлинейной: более высокие уровни ЩФ, указывают на снижение шансов на выживание без ТП. Активность ЩФ >2 ВГН исходная (ОШ 2,13) и после 1 года наблюдения (ОШ 2,49) демонстрируют самую высокую прогностическую способность, а более низкие уровни указывают на лучший прогноз, снижение смертности и более продолжительное выживание без ТП. Прогностический потенциал ЩФ усиливается, когда комбинируется с уровнями билирубина или активностью ГГТ [103, 230]

Уровень сывороточного общего билирубина играет важную роль в прогнозировании выживаемости пациентов. Однако его эффективность в стратификации риска в начале заболевания ограничена, поскольку повышенные уровни обычно наблюдаются на поздних стадиях. Общий билирубин обладает способностью предсказывать прогноз, даже если его уровень находятся в пределах референтных значений: значения >0,6 ВГН связаны с худшими исходами [231–233].

3.2. Профиль аутоантител. Считается, что ни наличие АМА, ни их титр не имеют прогностического значения. В ограниченном количестве исследований с небольшими размерами выборки показано, что у АМА-отрицательных пациентов значительно более низкая выживаемость и риск осложнений, связанных с печенью, включая ТП и смерть, по сравнению с АМА-положительными [83, 86, 136, 234–236]. Наличие анти-gp210 при постановке диагноза связано с более высокой частотой развития печеночной недостаточности (относительный риск (ОР) 5,77) и смертности (ОР 2,38) [157]. Такие пациенты хуже реагировали на лечение УДХК** (16,7% против 39,3%), а пятилетняя выживаемость без ТП была ниже [149]. Обсуждается, что включение антител против gp210 в системы оценки, такие как UK-PBC и GLOBE может потенциально улучшить их

возможности стратификации риска [237, 238]. Прогностическое значение анти-sp100 при ПБХ остается предметом обсуждения [239–241]. КИ в азиатской популяции показали корреляцию между наличием антицентромерных антител и развитием ПГ, даже при отсутствии печеночной недостаточности [242, 243].

Новые антитела в диагностике ПБХ, по предварительным данным, имеют прогностическое значение. Анти-KLHL12 связаны с усилением фиброза печени и повышением уровня билирубина [244]. Анти-HK1 связаны с более высокой вероятностью декомпенсации заболевания печени и более низкой выживаемостью без ТП [240, 245–247].

4. Гистологические данные.

4.1. Фиброз и воспаление. Биопсия печени при ПБХ выполняется лишь при атипичных проявлениях заболевания, но ее данные при этом определяют стадию заболевания и прогноз [2]. Фиброз и воспаление при ПБХ могут возникать в разные временные промежутки, демонстрировать разные терапевтические ответы и иметь разное прогностическое значение, важна их оценка по отдельности [248]. Система, предложенная Y. Nakanuma et al., продемонстрировала лучшую прогностическую ценность по сравнению с классическими системами морфологической оценки ПБХ [184, 185].

4.2. Ранний дуктопенический вариант. Выявление значительной дуктопении при биопсии печени во время первоначальной оценки может служить важным предиктором плохого ответа на стандартную терапию УДХК** и прогрессирования [249, 250].

5. *Неинвазивные маркеры фиброза.*

5.1. Биомаркеры. Показатель APRI при постановке диагноза связан с исходами — ТП/смертью (ОШ 1,95). APRI >0,4 на исходном уровне является предиктором ТП/смерти и сохраняет статистическую значимость через один год независимо и аддитивно по отношению к ответу на УДХК** [251]. ELF ≥10,0 прогнозирует более высокую частоту клинических осложнений и худшую выживаемость [252].

5.2. Жесткость печени. Повышенная жесткость печени при ТЭ независимо связана с неблагоприятными клиническими исходами (ОШ на каждый добавленный кПа = 1,065) и повышает прогностическую ценность биохимических критериев ответа, оценок фиброза, а также позволяет разделить пациентов на группы низкого, среднего и высокого риска [33]. Жесткость печени, оцененная методом ТЭ, или ее увеличение >2,1 кПа/год используются для прогнозирования риска печеночной декомпенсации или ТП [32].

Ответ на терапию является основным фактором, влияющим на прогноз [222]. Сроки и критерии ответа подробно описаны в разделе 3.1.2.2 «Оценка ответа на терапию». На этапе постановки диагноза возможно применение Шкалы ожидаемого ответа на УДХК** (URS) (приложение Г4.1) [253, 254], онлайн-калькулятор: https://www.mat.uniroma2.it/~alenardi/URS.html.

· Рекомендуется при постановке диагноза ПБХ и в дальнейшем в процессе наблюдения оценивать демографические, клинические, лабораторные показатели, ответ на терапию, стадию заболевания, определяемую выраженностью фиброза для прогнозирования течения заболевания и коррекции лечения [2, 89, 222].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. Основные показатели для стратификации риска на этапе установления диагноза приведены в таблице 3. Управление стратифицированными рисками обсуждается в разделе 3 «Лечение».

Таблица 3. Стратификация риска при ПБХ на исходном уровне

Показатель	Низкий риск	Высокий риск
Возраст	>55 лет	<55 лет
Пол	Женский	Мужской
Клиническая картина	Нет симптомов	Заболевание с клиническими симптомами. АИГ/ПБХ. Ранний дуктопенический вариант
Профиль антител	АМА	Анти-gp210+ Антицентромерные антитела (АСА) +

Биохимическая панель	Уровень билирубина ≤1 ВГН Активность ЩФ <2 ВГН	Уровень билирубина >1 ВГН. Активность ЩФ ≥2 ВГН
Гистология	Отсутствует фиброз или легкий фиброз	Прогрессирующий фиброз/цирроз печени. Интерфейсный гепатит. Дуктопения при постановке диагноза.
Неинвазивные маркеры фиброза	Жесткость печени при ТЭ <8 кПа, повышается <2,1 кПа/год. Жесткость печени при магнитно-резонансной эластографии >4,6 кПа	Жесткость печени при ТЭ >15 кПа, повышается >2,1 кПа/год. Жесткость печени при магнитно-резонансной эластографии >4,6 кПа

· Рекомендуется у пациентов с ПБХ использовать результаты оценки жесткости печени методом ТЭ с пороговыми значениями 8 кПа (для среднего риска) и 15 кПа (для высокого риска) для стратификации риска неблагоприятных событий, связанных с заболеванием печени [33, 255].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. В крупных КИ была показана роль оценки жесткости печени, в том числе в динамике, для оценки прогноза ПБХ. Крупное международное многоцентровое ретроспективное исследование с участием 3985 пациентов с ПБХ, наблюдавшихся в 23 центрах в 12 странах, оценило взаимосвязь неблагоприятных исходов при ПБХ (осложнения со стороны печени, ТП или смерть) и результаты ТЭ. Жесткость печени была независимо связана с неблагоприятными клиническими исходами: скорректированные ОР на дополнительный кПа составили 1,040 и 1,042 соответственно. Пороговые значения 8 и 15 кПа оптимально разделили группы низкого, среднего и высокого риска [33].

· Всем пациентам с ПБХ и дислипидемией рекомендуется оценить риски развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений в соответствии с КР «Нарушения липидного обмена» для своевременного назначения лечения [256, 257].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. Гиперлипидемия, в том числе гиперхолестеринемия, обусловленная холестазом, сама по себе не повышает риски сердечно-сосудистых событий у пациентов с ПБХ [122, 123]. Соответственно, следует особое внимание уделять выявлению пациентов с ПБХ и атерогенными дислипидемиями (с высоким уровнем холестерина, низким уровнем ЛПВП и высоким уровнем ЛПНП) [15].

· Всем пациентам с ПБХ в возрасте 40 лет и старше при постановке диагноза рекомендуется индивидуальный расчет 10-летнего риска основных остеопоретических переломов по методу FRAX (The Fracture Risk Assessment Tool — инструмент оценки риска переломов) при недоступности рентгеновской денситометрии для своевременного выявления лиц, требующих назначения противоостеопоретической терапии [176].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: остеопения и остеопороз являются распространенным осложнением ПБХ и приводят к риску низкоэнергетических переломов [73, 175, 258]. К факторам риска заболевания костей при ПБХ относят: женский пол, менопаузальный статус, низкий ИМТ (из-за нарушения гомеостаза желчных кислот и недостаточности поджелудочной железы, наблюдаемых у некоторых пациентов с ПБХ), пожилой возраст, прогрессирование заболевания и хронический холестаз с последующим дефицитом витамина D. При ПБХ отмечаются более высокие маркеры костной резорбции (гидроксипролин в моче) и более низкие маркеры костеобразования (остеокальцин) [181].

Для оценки 10-летнего прогнозируемого абсолютного риска переломов следует использовать шкалу FRAX, рекомендуемую ВОЗ (https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=rs). При доступности следует выполнить измерение МПКТ методом рентгеноденситометрии (рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника, рентгеноденситометрия проксимального отдела бедренной кости) (см. раздел 2.4 «Инструментальные диагностические исследования») и затем пересчитать абсолютный риск с помощью FRAX с учетом показателя МПКТ.

5.2 Наблюдение

· **Рекомендуется у пациентов с ПБХ выполнять регулярно осмотр врача-гастроэнтеролога (прием (осмотр, консультацию) повторный, при недоступности - прием (осмотр, консультацию) врача-терапевта повторный или прием (осмотр, консультацию) врача общей практики (семейного врача) повторный, а также контроль лабораторных показателей активности заболевания и безопасности лечения, включающий общий (клинический) анализ крови и биохимические параметры (определение активности АЛТ в крови, определение активности АСТ в крови, определение активности ЩФ в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня альбумина в крови) для оценки ответа на терапию, выявления признаков прогрессирования заболевания (1 раз в 3–6 мес.) [43].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. Оптимальные сроки осмотра врачом и контроля лабораторных и инструментальных показателей активности заболевания не изучались в КИ, но обычно рекомендуется их выполнять 1 раз в 3–6 мес. в зависимости от исходного состояния пациента, его жалоб, стадии заболевания и проводимой терапии [43]. Для пациентов на ранних стадиях без выраженных симптомов, отвечающих на терапию, достаточно осмотра 1 раз в 6 мес., на поздних стадиях заболевания требуется осмотр 1 раз в 3 мес., при выраженной симптоматике, появлении новых жалоб или симптомов, необходимости подбора терапии сроки могут быть сокращены.

Требуется лабораторный мониторинг [2]. Вышеуказанные параметры могут быть дополнены другими показателями (исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня глюкозы в крови, определение международного нормализованного отношения (МНО), определение активности креатинкиназы в крови, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, исследование уровня триглицеридов в крови) в зависимости от стадии, особенностей течения заболевания и назначенной терапии (см. разделы 2.3 «Лабораторные диагностические исследования», 3 «Лечение»). Вопросы контроля лабораторных параметров у пациентов, используемых для оценки ответа на терапию, и показатели безопасности при назначении конкретных лекарственных средств рассматриваются в разделе 3 «Лечение».

· Рекомендуется у всех пациентов с ПБХ при регулярных осмотрах выполнять переоценку лечебных доз и режимов терапии, а также оценивать переносимость терапии для достижения/сохранения ответа на лечение [2, 3, 43, 531].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. Показано, что прием УДХК** в дозе <13 мг/кг массы тела в сутки связан с большей частотой отсутствия ответа на лечение, потребностью в ТП и смертностью [270, 306]. В реальной клинической практике у каждого 4-го пациента с ПБХ зарегистрирована терапия недостаточными дозами УДХК** [311]. В отдельных случаях недостаточность доз может быть связана с изменением массы тела пациента [530]. В КИ с участием 823 пациентов с ПБХ была показана потеря исходного ответа на терапию в 13,2% случаев, неоднократные потери и восстановление ответа на лечение в 0,7% в течение пяти лет наблюдения [531]. В целом пациенты с ПБХ демонстрируют хорошую приверженность к терапии [532]. В проспективном открытом КИ, изучавшем приверженность к терапии УДХК** при АИЗП (32% с ПБХ), только у 11% пациентов выявлена низкая приверженность к лечению [529].

· Не рекомендуется во время наблюдения за пациентами с ПБХ для контроля над активностью заболевания повторное определение исходно выявленных аутоантител АМА/АМА-М-2 и/или АНА и/или анти-sp100 и/или gp210 (определение содержания антител к антигенам митохондрий в крови, определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК) [533].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. Уровень аутоантител в крови при ПБХ не коррелирует с активностью заболевания, поэтому нет необходимости определять их в динамике [533]. К исключениям можно отнести ситуации существенного изменения клинических проявлений, а также случаи исходно серонегативного ПБХ, поскольку аутоантитела могут появиться в дальнейшем и окончательно подтвердить диагноз [246]. Но в этих случаях повторное определения аутоантител направлено не на контроль активности заболевания, а на уточнение диагноза.

· Рекомендуется у пациентов с ПБХ, не имеющих заболеваний щитовидной железы, ежегодно выполнять исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови для своевременного выявления заболевания щитовидной железы. Контроль функции щитовидной железы пациентов с ПБХ и уже установленными заболеваниями щитовидной железы определяется в соответствии с КР по соответствующим заболеваниям [43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. ПБХ является фактором риска развития аутоиммунного тиреоидита и гипотиреоза [534, 535], что определяет необходимость регулярного контроля функции щитовидной железы [43].

· Рекомендуется выполнять УЗИ ОБП (комплексное) и определение уровня альфа-фетопротеина 1 раз в 6 мес. для своевременного выявления ГЦР и других осложнений: а) всем мужчинам с ПБХ; б) всем пациентам с ПБХ и ЦП; в) пациентам с ПБХ и выраженным фиброзом (поздняя стадия) и недостаточным ответом на терапию [2, 3, 43, 428, 536].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. ГЦР при ПБХ обычно развивается на фоне ЦП: частота составляет 13 случаев на 1000 человеко-лет, но только 2,7 случая на 1000 человеко-лет среди пациентов с ПБХ без ЦП [160]. Факторы риска развития ГЦК при ПБХ также включают наличие выраженного фиброза и мужской пол [160, 428] (см. раздел 3.1.4.2 «ПБХ у мужчин»). Многоцентровое исследование, включавщее 4565 пациентов из базы данных Глобальной группы по изучению ПБХ, показало, что недостаточный ответ на УДХК** является наиболее значимым фактором, предсказывающим развитие ГЦР (ОШ 3,44) [537]. По данным метаанализа, ЦП и мужской пол — основные факторы риска развития ГЦР при ПБХ [428]. Для своевременного выявления ГЦР, согласно мнению отечественных экспертов, УЗИ ОБП (комплексное) в сочетании с определением уровня альфа-фетопротеина должно выполняться всем пациентам, относящимся к группам риска развития ГЦР, в том числе лицам с ЦП или выраженным фиброзом любой этиологии. При уровне альфа-фетопротеина ≥20 нг/мл или при выявлении на УЗИ очаговых поражений печени размером 1–2 см целесообразно для выявления ГЦР на ранней стадии провести МРТ с гепатоспецифическим контрастным средством — гадоксетовой кислотой [536].

· Рекомендуется у пациентов с ПБХ выполнять эластометрию печени методом ТЭ при доступности метода 1 раз в год для оценки прогрессирования заболевания и прогноза [255].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. Измерение жесткости печени методом ТЭ информативно для оценки ответа на лечение в процессе наблюдения за пациентом [2]. Нарастание жесткости печени при ПБХ является предиктором неблагоприятного исхода, а успешная медикаментозная терапия связана с улучшением жесткости печени [285, 538]. Жесткость печени коррелирует с уровнем гистологического фиброза [2, 539–541]. В крупном ретроспективном КИ показано, что динамика жесткости печени, оцененная ТЭ, взаимосвязана с риском серьезных событий, обусловленных заболеванием печени (смерть, ТП, декомпенсация ЦП) независимо от ответа на лечение или его продолжительности [255]. Достижение порогового значения жесткости печени >15 кПа позволяет идентифицировать пациентов с высоким риском развития неблагоприятных клинических событий в течение 10 лет. У пациентов с жесткостью печени <8 кПа риск подобных событий остается низким (<20%) [33].

· Рекомендуется у пациентов с ПБХ выполнять оценку жесткости печени методом двумерной сдвигововолновой эластографии для оценки прогрессирования заболевания при недоступности ТЭ и доступности указанного метода [542].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. Диагностическая эффективность оценки жесткости печени методом точечной и двумерной сдвигововолновой эластографии мало изучалась при ПБХ. В небольшой работе, включавшей пациентов с ПБХ, ее диагностическая эффективность была сопоставима с ТЭ при стадировании и мониторинге фиброза печени [542].

· Рекомендуется у всех пациентов с ПБХ рассмотреть ежегодную оценку индивидуального риска снижения выживаемости по шкале GLOBE для определения прогноза и своевременной коррекции лечения [324, 543].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии. Индуцированные УДХК** изменения GLOBE ассоциированы с выживаемостью без ТП [544]. По данным международного многоцентрового метаанализа, выживаемость без ТП можно точно рассчитать с помощью шкалы GLOBE, используя лабораторные данные, полученные через 2–5 лет после лечения [324].

· Рекомендуется у пациентов с ПБХ без остеопороза выполнять рентгеноденситометрию (рентгеноденситометрию поясничного отдела позвоночника, рентгеноденситометрию проксимального отдела бедренной кости) 1 раз в 2 года для своевременного выявления нарушений МПКТ. При выявлении заболевания костей сроки проведения контрольной рентгеновской денситометрии определяются КР «Остеопороз» [2, 43, 545].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

· Рекомендуется всем пациентам с ПБХ выполнять исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови 1 раз в год для своевременного выявления и коррекции его дефицита [2, 43, 385].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. Дефицит витамина D при ПБХ встречается часто, особенно у пациентов с поздним ПБХ, а также недостаточным ответом на терапию УДХК** [385, 544, 546]. Имеются данные, что исходный низкий сывороточный уровень 25-ОН витамина D ассоциирован с плохим ответом на терапию УДХК** [385, 544]. Дефицит других жирорастворимых витаминов возникает преимущественно у пациентов с ЦП и желтухой [547]. В КИ дефицит витаминов А, Е или К при ПБХ наблюдался у 33,5; 1,9 и 7,8% пациентов соответственно [386]. Суррогатным маркером уровня витамина К можно считать определение протромбина/МНО [43].

· Рекомендуется пациентам с ПБХ, у которых при предшествующем исследовании не выявлялись ВВ пищевода/желудка, выполнение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) при жесткости печени по данным ТЭ >12,1 кПа, и (или) с количеством тромбоцитов в периферической крови менее ≤150 × 10^9/л, и (или) доказанным ЦП для своевременного выявления ВВ пищевода/желудка и оценки риска кровотечений. При

выявлении ВВ пищевода/желудка, а также у пациентов с декомпенсированным ЦП дальнейший контроль осуществляется ежегодно согласно КР «Фиброз и цирроз печени» [40, 107, 548].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. Консенсус «Бавено VII» рекомендует для своевременного выявления клинически значимых проявлений ПГ выполнять ЭГДС пациентам с ЦП и жесткостью печени >20 кПа (по данным ТЭ) или количеством тромбоцитов в периферической крови менее ≤150 × 10^9/л [459]. Эта рекомендация относится к ЦП любой этиологии. Но показано, что при ПБХ оптимальный порог для прогнозирования ВВ пищевода с использованием ТЭ — 12,1 кПа (площадь под ROC-кривой — 0,806) [548]. Другими полезными неинвазивными маркерами, предполагающими ВВ пищевода при ПБХ, являются площадь селезенки >56,8 $см^2$, выявление при УЗИ печени перипортальной гипоэхогенной полосы [548], жесткость селезенки при эластографии >40 кПа [549]. При ранее выявленных ВВ пищевода оптимальные сроки для выполнения следующей ЭГДС определяются выявленными изменениям [43]. В соответствии с КР «Цирроз и фиброз печени» ЭГДС выполняется ежегодно пациентам с компенсированным ЦП и наличием ВВ пищевода и желудка и с декомпенсированным ЦП вне зависимости от наличия ВВ желудка и пищевода. При ПБХ в стадии ЦП с декомпенсацией наблюдение и профилактические мероприятия проводятся как при ЦП (согласно действующим КР «Цирроз и фиброз печени») [107].

5.3 Профилактика

5.3.1 Профилактика ПБХ

Меры профилактики ПБХ не разработаны. Имеются данные, что повышенный ИМТ способствует развитию ПБХ, а достаточный уровень витамина D в крови протектирует его развитие [550]. Употребление алкоголя, видимо, не оказывает влияния на развитие ПБХ [550]. Данные о влиянии табакокурения на развитие ПБХ противоречивы [107, 550].

5.3.2 Профилактика осложнений

· Рекомендуется информировать женщин в менопаузе с ПБХ и пациентов с поздним ПБХ о мерах по изменению образа жизни, направленных на предотвращение потери

МПКТ (физические упражнения с весовой нагрузкой, отказ от курения и потребления алкоголя) для профилактики развития остеопороза [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. Взамосвязь ПБХ и остеопороза описана выше. Кроме того, у пациентов с ПБХ имеется более высокий риск падений и костных переломов, в том числе за счет снижения мышечной массы и устойчивости [551].

Общие меры по предотвращению потери костной массы при ПБХ основаны на общеизвестных факторах риска остеопороза. Малоподвижный образ жизни, потребление алкоголя и курение ассоциированы с остеопорозом у взрослых [552]. В КИ с участием более 4 млн человек показано снижение риска остеопоретических переломов при отказе от курения [553]. Неблагоприятное действие на МПКТ регулярного потребления даже малых доз алкоголя было продемонстрировано в метанализе [554]. Доказательства эффективности регулярных физических упражнений с отягощениями на снижение потери МПКТ у женщин в менопаузе получены в 16-летнем проспективном КИ [555] и подтверждены в Кокрейновском обзоре [556].

· Рекомендуется у всех пациентов с ПБХ для профилактики нарушений кальциевого обмена обеспечивать потребление кальция 1000–1500 мг/сут и витамина D_3 1000 МЕ/сут [2, 43, 382, 582, 584].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. Недостаточное потребление кальция с пищей ассоциировано с более низкими показателями МПКТ у женщин с ПБХ [557]. Как отмечено выше, дефицит витамина D распространен среди пациентов с ПБХ, особенно с прогрессирующим заболеванием и может быть связан с недостаточным ответом на терапию [385, 544, 546]. У пациентов с развившимся дефицитом витамина D режим назначения #колекальциферола рассмотрен выше (см. раздел 3.1.3.4 «Терапия осложнений, связанных с хроническим холестазом»).

· Рекомендуется информировать пациентов с ПБХ об имеющихся у них факторах риска ГЦР и возможности их модификации с целью канцеропревенции [558, 559].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. К факторам риска ГЦР при ПБХ относят пожилой возраст, любые признаки ПГ, тромбоцитопению, инфекцию вируса гепатита В, диабет, ожирение и употребление алкоголя [558, 559]. При этом ожирение и употребление алкоголя относятся к модифицируемым факторам риска.

6. Организация оказания медицинской помощи

6.1 Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию:

— декомпенсированный ЦП с осложнениями ПГ и (или) с признаками выраженной или нарастающей печеночной недостаточности, требующими незамедлительной коррекции, в том числе с выраженной ПЭ.

6.2 Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

— необходимость проведения диагностических процедур, которые не могут быть выполнены в амбулаторном порядке (например, биопсия печени).

— необходимость проведения дифференциально-диагностических мероприятий для исключения других причин поражения печени, которые не могут быть выполнены в амбулаторном порядке (например, биопсия печени).

— декомпенсация ЦП с осложнениями ПГ и печеночной недостаточностью, не требующими незамедлительной коррекции.

— выраженные клинические проявления (кроме требующих экстренной госпитализации) при неэффективности терапии на амбулаторном этапе.

— сочетание ПБХ с другими состояниями, осложняющими течение заболевания, требующими мультидисциплинарного ведения пациента и (или) круглосуточного наблюдения.

При плановой госпитализации, показанием к которой является выполнение хирургических диагностических мероприятий (например, выполнение биопсии печени), госпитализация выполняется в стационар хирургического профиля.

6.3 Показания к выписке пациента из медицинской организации

— Компенсация развившихся осложнений, послуживших причиной госпитализации.

— Выполнение запланированных в стационаре диагностических или дифференциально-диагностических процедур.

— Возможность перорального приема лекарственных средств и отсутствие необходимости их парентерального применения на регулярной основе.

6.4 Иные организационные технологии

Телемедицинские технологии (см раздел 2.5.)

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).

Нет дополнительной информации.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога первичный или врача-терапевта первичный или врача общей практики (семейного врача) первичный	Да/нет
2	Выполнен общий (клинический) анализ крови	Да/нет
3	Выполнены определение активности щелочной фосфатазы в крови, определение активности гамма-глютамилтрансферазы в крови определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови и определение активности аспартатаминотрансферазы, в крови исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, исследование уровня альбумина в крови, определение международного нормализованного отношения и (или) определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме	Да/нет
4	Выполнено определение содержания антител к антигенам митохондрий в крови	Да/нет
5	При негативном результате определения содержания антител к антигенам митохондрий в крови выполнено определение анти-sp100 и gp210 (определение содержания антител к антигенам ядра клетки и дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК))	Да/нет
6	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	Да/нет
7	Для установления/постановки диагноза первичный билиарный холангит выявлены/подтверждены не менее двух критериев из трех: а) повышение щелочной фосфатазы; б) наличие типичных аутоантител по результатам определения содержания антител к антигенам митохондрий в крови и/или определения содержания антител к антигенам ядра клетки и дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК)) (АМА/АМА-М2 и/или анти-sp100 и/или gp210); в) признаки первичного билиарного холангита по результатам патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала печени, если последнее выполнялось.	Да/нет
8	Выполнено лечение урсодезоксихолевой кислотой**	Да/нет

9	Выполнена оценка ответа на лечение урсодезоксихолевой кислотой** через 6 или 12 месяцев от начала лечения	Да/нет
10	Выполнено назначение консультации (приема, осмотра) врача-гастроэнтеролога повторный или консультации (приема, осмотра) врача-терапевта повторной или консультации (приема, осмотра) врача общей практики (семейного врача) повторной	Да/нет

Список литературы

1. 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(5):1285–1287. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.031.
2. Hirschfield G.M., Beuers U., Corpechot C., Invernizzi P., Jones D., Marzioni M., Schramm C. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017;67(1):145–172. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022.
3. You H., Ma X., Efe C., Wang G., Jeong S.H., Abe K. et al. APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. Hepatol Int. 2022;16(1):1–23. https://doi.org/10.1007/s12072-021-10276-6.
4. Lleo A., Leung P.S.C., Hirschfield G.M., Gershwin E.M. The Pathogenesis of Primary Biliary Cholangitis: A Comprehensive Review. Semin Liver Dis. 2020;40(1):34–48. https://doi.org/10.1055/s-0039-1697617.
5. Webb G.J., Hirschfeld G.M. Primary biliary cholangitis. In: Handbook of liver disease. 4th ed. Elsevier, 2018. 547 p
6. Hitomi Y., Nakamura M. The Genetics of Primary Biliary Cholangitis: A GWAS and Post-GWAS Update. Genes (Basel). 2023;14(2):405. https://doi.org/10.3390/genes14020405.
7. Gulamhusein A.F., Hirschfield G.M. Primary biliary cholangitis: pathogenesis and therapeutic opportunities. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;17(2):93–110. https://doi.org/10.1038/s41575-019-0226-7.
8. Selmi C., Lleo A., Pasini S., Zuin M., Gershwin M.E. Innate immunity and primary biliary cirrhosis. Curr Mol Med. 2009;9(1):45–51. https://doi.org/10.2174/156652409787314525.

9. Shimoda S., Harada K., Niiro H., Taketomi A., Maehara Y., Tsuneyama K. et al. CX3CL1 (fractalkine): a signpost for biliary inflammation in primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2010;51(2):567–575. https://doi.org/10.1002/hep.23318.
10. Mao T.K., Lian Z.X., Selmi C., Ichiki Y., Ashwood P., Ansari A.A. et al. Altered monocyte responses to defined TLR ligands in patients with primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2005;42(4):802–808. https://doi.org/10.1002/hep.20859.
11. Tsuda M., Ambrosini Y.M., Zhang W., Yang G.X., Ando Y., Rong G. et al. Fine phenotypic and functional characterization of effector cluster of differentiation 8 positive T cells in human patients with primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2011;54(4):1293–1302. https://doi.org/10.1002/hep.24526.
12. Hirschfield G.M., Gershwin M.E. The immunobiology and pathophysiology of primary biliary cirrhosis. Annu Rev Pathol. 2013;8:303–330. https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020712-164014.
13. Levy C., Manns M., Hirschfield G. New Treatment Paradigms in Primary Biliary Cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(8):2076–2087. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.02.005.
14. Younossi Z.M., Bernstein D., Shiffman M.L., Kwo P., Kim W.R., Kowdley K.V., Jacobson I.M. Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis. Am J Gastroenterol. 2019;114(1):48–63. https://doi.org/10.1038/s41395-018-0390-3.
15. Hirschfield G.M., Dyson J.K., Alexander G.J.M., Chapman M.H., Collier J., Hübscher S. et al. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. Gut. 2018;67(9):1568–1594. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315259.
16. Lv T., Chen S., Li M., Zhang D., Kong Y., Jia J. Regional variation and temporal trend of primary biliary cholangitis epidemiology: A systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2021;36(6):1423–1434. https://doi.org/10.1111/jgh.15329.
17. Trivella J., John B.V., Levy C. Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment. Hepatol Commun. 2023;7(6):e0179. https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000179.
18. Соколова Е.А., Бацких С.Н., Винницкая Е.В. Клинико-лабораторные особенности основных форм первичного билиарного холангита. Эффективная фармакотерапия. 2025;21(2):40–49. https://doi.org/10.33978/2307-3586-2025-21-2-40-49.

19. Kitic I., Boskovic A., Stankovic I., Prokic D. Twelve-year-old girl with primary biliary cirrhosis. Case Rep Pediatr. 2012:937150. https://doi.org/10.1155/2012/937150.
20. Trivedi P.J., Hirschfield G.M. Recent advances in clinical practice: epidemiology of autoimmune liver diseases. Gut. 2021;70(10):1989–2003. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322362.
21. Colapietro F., Bertazzoni A., Lleo A. Contemporary Epidemiology of Primary Biliary Cholangitis. Clin Liver Dis. 2022;26(4):555–570. https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.06.001.
22. 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. https://doi.org/10.1038/srep25906.
23. Lu M., Zhou Y., Haller I.V., Romanelli R.J., VanWormer J.J., Rodriguez C.V. et al. Increasing Prevalence of Primary Biliary Cholangitis and Reduced Mortality With Treatment. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(8):1342–1350.e1. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.12.033.
24. John B.V., Aitcheson G., Schwartz K.B., Khakoo N.S., Dahman B., Deng Y. et al. Male Sex Is Associated With Higher Rates of Liver-Related Mortality in Primary Biliary Cholangitis and Cirrhosis. Hepatology. 2021;74(2):879–891. https://doi.org/10.1002/hep.31776.
25. Shaker M., Mansour N., John B.V. Primary Biliary Cholangitis in Males: Pathogenesis, Clinical Presentation, and Prognosis. Clin Liver Dis. 2022;26(4):643–655. https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.06.008.
26. Prince M.I., James O.F. The epidemiology of primary biliary cirrhosis. Clin Liver Dis. 2003;7(4):795–819. https://doi.org/10.1016/s1089-3261(03)00102-8.
27. Boberg K.M., Chapman R.W., Hirschfield G.M., Lohse A.W., Manns M.P., Schrumpf E. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. J Hepatol. 2011;54(2):374–385. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.09.002. Epub 2010 Sep 18. PMID: 21067838.
28. Zhao S.X., Zhang Y.G., Zhou G.D., Wang R.Q., Zhang Q.S., Li W.C. et al. Clinicopathological features of early- and late-stage primary biliary cirrhosis: a comparative study. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2016;24(6):412–416. (In Chinese) https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.06.004.

29. Feng J., Xu J.M., Fu H.Y., Xie N., Bao W.M., Tang Y.M. Prognostic scores in primary biliary cholangitis patients with advanced disease. World J Gastrointest Surg. 2023;15(8):1774–1783. https://doi.org/10.4240/wjgs.v15.i8.1774.
30. Gatselis N.K., Goet J.C., Zachou K., Lammers W.J., Janssen H.L.A., Hirschfield G. et al. Factors Associated With Progression and Outcomes of Early Stage Primary Biliary Cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(3):684–692.e6. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.08.013.
31. Manzo-Francisco L.A., Aquino-Matus J., Vidaña-Pérez D., Uribe M., Chavez-Tapia N. Systematic review and meta-analysis: Transient elastography compared to liver biopsy for staging of liver fibrosis in primary biliary cholangitis. Ann Hepatol. 2023;28(4):101107. https://doi.org/10.1016/j.aohep.2023.101107.
32. Corpechot C., Carrat F., Poujol-Robert A., Gaouar F., Wendum D., Chazouillères O., Poupon R. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2012;56(1):198–208. https://doi.org/10.1002/hep.25599.
33. Corpechot C., Carrat F., Gaouar F., Chau F., Hirschfield G., Gulamhusein A. et al. Liver stiffness measurement by vibration-controlled transient elastography improves outcome prediction in primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2022;77(6):1545–1553. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.06.017.
34. Scheuer P. Primary biliary cirrhosis. Proc R Soc Med. 1967;60(12):1257–1260. https://doi.org/10.1177/003591576706001205.
35. Popper H., Schaffner F. Nonsuppurative destructive chronic cholangitis and chronic hepatitis. Prog Liver Dis. 1970;3:336–354.
36. 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(2):103–112. https://doi.org/10.1007/BF00432479.
37. 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(3):167–174. https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2009.02500.x.
38. Wendum D., Boëlle P.Y., Bedossa P., Zafrani E.S., Charlotte F., Saint-Paul M.C. et al. Primary biliary cirrhosis: proposal for a new simple histological scoring system. Liver Int. 2015;35(2):652–659. https://doi.org/10.1111/liv.12620.

39. Zhang W., De D., Mohammed K.A., Munigala S., Chen G., Lai J.P., Bacon B.R. New scoring classification for primary biliary cholangitis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. Hepatol Commun. 2018;2(3):245–253. https://doi.org/10.1002/hep4.1148.
40. Purohit T., Cappell M.S. Primary biliary cirrhosis: Pathophysiology, clinical presentation and therapy. World J Hepatol. 2015;7(7):926–941. https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i7.926.
41. Reshetnyak V.I. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. World J Gastroenterol. 2015;21(25):7683–7708. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i25.7683.
42. Ильченко Л.Ю., Голованова Е.В., Царегородцева Т.М., Серова Т.И., Гудкова Р.Б. Современные представления о первичном билиарном циррозе. Терапевтический архив. 2005;77(2):50–53.
43. 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(1):394–419. https://doi.org/10.1002/hep.30145.
44. Carbone M., Bufton S., Monaco A., Griffiths L., Jones D.E., Neuberger J.M. The effect of liver transplantation on fatigue in patients with primary biliary cirrhosis: a prospective study. J Hepatol. 2013;59(3):490–494. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.04.017.
45. Carey E.J., Ali A.H., Lindor K.D. Primary biliary cirrhosis. Lancet. 2015;386(10003):1565–1575. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00154-3.
46. Dyson J.K., Hirschfield G.M., Adams D.H., Beuers U., Mann D.A., Lindor K.D., Jones D.E. Novel therapeutic targets in primary biliary cirrhosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;12(3):147–158. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.12.
47. You H., Duan W., Li S., Lv T., Chen S., Lu L. et al. Guidelines on the Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis (2021). J Clin Transl Hepatol. 2023;11(3):736–746. https://doi.org/10.14218/JCTH.2022.00347.
48. 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. https://doi.org/10.1016/S1542-3565(03)00134-4.
49. Prince M.I., Chetwynd A., Craig W.L., Metcalf J.V., James O.F. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. Gut. 2004;53(6):865–70. https://doi.org/10.1136/gut.2003.023937.

50. Mells G.F., Pells G., Newton J.L., Bathgate A.J., Burroughs A.K., Heneghan M.A. et al. Impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: the UK-PBC national study. Hepatology. 2013;58(1):273–283. https://doi.org/10.1002/hep.26365.

51. Lanspa S.J., Chan A.T., Bell J.S. 3rd, Go V.L., Dickson E.R., DiMagno E.P. Pathogenesis of steatorrhea in primary biliary cirrhosis. Hepatology. 1985;5(5):837–842. https://doi.org/10.1002/hep.1840050522.

52. Губин А.В., Миронов С.П., Родионова С.С., Торгашин А.Н., Шумский А.А., Дарчия Л.Ю. и др. Патологические переломы, осложняющие остеопороз: клинические рекомендации. М.; 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/614_2.

53. Czaja A.J. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci. 2013;58(2):326–343. https://doi.org/10.1007/s10620-012-2367-1.

54. Bonder A., Retana A., Winston D.M., Leung J., Kaplan M.M. Prevalence of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(7):609–612. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.03.019.

55. Heurgué A., Vitry F., Diebold M.D., Yaziji N., Bernard-Chabert B., Pennaforte J.L. et al. Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: a retrospective study of 115 cases of autoimmune liver disease. Gastroenterol Clin Biol. 2007;31(1):17–25. https://doi.org/10.1016/s0399-8320(07)89323-7.

56. Efe C., Ozaslan E., Heurgué-Berlot A., Kav T., Masi C., Purnak T. et al. Sequential presentation of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014;26(5):532–537. https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000075.

57. Mago S., Wu G.Y. Primary Sclerosing Cholangitis and Primary Biliary Cirrhosis Overlap Syndrome: A Review. J Clin Transl Hepatol. 2020;8(3):336–346. https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00036.

58. Kingham J.G., Abbasi A. Co-existence of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: a rare overlap syndrome put in perspective. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005;17(10):1077–1080. https://doi.org/10.1097/00042737-200510000-00011.

59. Sundaram S., S K., Mazumdar S., Shukla A. Overlap Syndrome between Primary Biliary Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. ACG Case Rep J. 2018;5:e54. https://doi.org/10.14309/crj.2018.54.

60. Oliveira E.M., Oliveira P.M., Becker V., Dellavance A., Andrade L.E., Lanzoni V. et al. Overlapping of primary biliary cirrhosis and small duct primary sclerosing

cholangitis: first case report. J Clin Med Res. 2012;4(6):429–433. https://doi.org/10.4021/jocmr1060w.

61. Floreani A., Motta R., Cazzagon N., Franceschet I., Roncalli M., Del Ross T. et al. The overlap syndrome between primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. Dig Liver Dis. 2015;47(5):432–435. https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.02.002.

62. Silveira M.G., Talwalkar J.A., Angulo P., Lindor K.D. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: long-term outcomes. Am J Gastroenterol. 2007;102(6):1244–1250. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01136.x.

63. Jiang Y., Xu B.H., Rodgers B., Pyrsopoulos N. Characteristics and Inpatient Outcomes of Primary Biliary Cholangitis and Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome. J Clin Transl Hepatol. 2021;9(3):392–398. https://doi.org/10.14218/JCTH.2021.00008.

64. Watt F.E., James O.F., Jones D.E. Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: a population-based cohort study. QJM. 2004;97(7):397–406. https://doi.org/10.1093/qjmed/hch078.

65. Welter D., MacArthur J., Morales J., Burdett T., Hall P., Junkins H. et al. The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations. Nucleic Acids Res. 2014;42(Database issue):D1001–1006. https://doi.org/10.1093/nar/gkt1229.

66. Gerussi A., Carbone M., Corpechot C., Schramm C., Asselta R., Invernizzi P. The genetic architecture of primary biliary cholangitis. Eur J Med Genet. 2021;64(9):104292. https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2021.104292.

67. Chen C., Wang P., Zhang R.D., Fang Y., Jiang L.Q., Fang X. et al. Mendelian randomization as a tool to gain insights into the mosaic causes of autoimmune diseases. Autoimmun Rev. 2022;21(12):103210. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103210.

68. Imura-Kumada S., Hasegawa M., Matsushita T., Hamaguchi Y., Encabo S., Shums Z. et al. High prevalence of primary biliary cirrhosis and disease-associated autoantibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. Mod Rheumatol. 2012;22(6):892–898. https://doi.org/10.1007/s10165-012-0607-z.

69. Hatzis G.S., Fragoulis G.E., Karatzaferis A., Delladetsima I., Barbatis C., Moutsopoulos H.M. Prevalence and longterm course of primary biliary cirrhosis in primary Sjögren's syndrome. J Rheumatol. 2008;35(10):2012–2016.

70. Ahmad A., Heijke R., Eriksson P., Wirestam L., Kechagias S., Dahle C., Sjöwall C. Autoantibodies associated with primary biliary cholangitis are common among

patients with systemic lupus erythematosus even in the absence of elevated liver enzymes. Clin Exp Immunol. 2021;203(1):22–31. https://doi.org/10.1111/cei.13512.

71. Ma G., Yang J., Wang X., Xia E., Yu J., Zhang M. et al. Dissecting causal relationships between primary biliary cholangitis and extrahepatic autoimmune diseases based on Mendelian randomization. Sci Rep. 2024;14(1):11528. https://doi.org/10.1038/s41598-024-62509-x.

72. Liang Y., Li J., Zhang Z., Jiang T., Yang Z. Extrahepatic conditions of primary biliary cholangitis: A systematic review and meta-analysis of prevalence and risk. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2024;48(5):102321. https://doi.org/10.1016/j.clinre.2024.102321.

73. Efe C., Torgutalp M., Henriksson I., Alalkim F., Lytvyak E., Trivedi H. et al. Extrahepatic autoimmune diseases in primary biliary cholangitis: Prevalence and significance for clinical presentation and disease outcome. J Gastroenterol Hepatol. 2021;36(4):936–942. https://doi.org/10.1111/jgh.15214.

74. Godeffroy L., Ciocci P., Nsabimana A., Miranda Vieira M., Noël J.M., Combellas C. et al. Deciphering Competitive Routes for Nickel-Based Nanoparticle Electrodeposition by an Operando Optical Monitoring. Angew Chem Int Ed Engl. 2021;60(31):16980–16983. https://doi.org/10.1002/anie.202106420.

75. Benjouad K, Ouaya H., Soukaina B., Errami A.A., Oubaha S., Zouhour S., Khadija K. Seronegative Primary Biliary Cholangitis: Epidemiological, Clinical, Therapeutic and Progressive Features. Cross Current Int J Med Biosci. 2020;2(9):131–132. https://doi.org/10.36344/ccijmb.2020.v02i09.003.

76. Fennich F.A., Kadiri M., Borahma M., Chabib F.Z. P336 Seronegative primary biliary cholangitis (PBC): epidemiological, clinical, therapeutic and evolutionary characteristics. Gut. 2024;73:A256.1–A256. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-BSG.418.

77. Sakauchi F., Mori M., Zeniya M., Toda G. Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis in Japan: utilization of clinical data when patients applied to receive public financial aid. J Epidemiol. 2006;16(1):30–34. https://doi.org/10.2188/jea.16.30.

78. Ozaslan E., Efe C., Gokbulut Ozaslan N. The diagnosis of antimitochondrial antibody-negative primary biliary cholangitis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2016;40(5):553–561. https://doi.org/10.1016/j.clinre.2016.06.001.

79. Juran B.D., Atkinson E.J., Schlicht E.M., Fridley B.L., Petersen G.M., Lazaridis K.N. Interacting alleles of the coinhibitory immunoreceptor genes cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 and programmed cell-death 1 influence risk and features of primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2008;47(2):563–570. https://doi.org/10.1002/hep.22048.

80. O'Donohue J., Wong T., Portmann B., Williams R. Immunohistochemical differences in the portal tract and acinar infiltrates between primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangitis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2002;14(10):1143–1150. https://doi.org/10.1097/00042737-200210000-00016.

81. Jin Q., Moritoki Y., Lleo A., Tsuneyama K., Invernizzi P., Moritoki H. et al. Comparative analysis of portal cell infiltrates in antimitochondrial autoantibody-positive versus antimitochondrial autoantibody-negative primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2012;55(5):1495–1506. https://doi.org/10.1002/hep.25511.

82. Invernizzi P., Crosignani A., Battezzati P.M., Covini G., De Valle G., Larghi A. et al. Comparison of the clinical features and clinical course of antimitochondrial antibody-positive and -negative primary biliary cirrhosis. Hepatology. 1997;25(5):1090–1095. https://doi.org/10.1002/hep.510250507.

83. Juliusson G., Imam M., Björnsson E.S., Talwalkar J.A., Lindor K.D. Long-term outcomes in antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis. Scand J Gastroenterol. 2016;51(6):745–752. https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1132337.

84. Reshetnyak V.I., Maev I.V. New insights into the pathogenesis of primary biliary cholangitis asymptomatic stage. World J Gastroenterol. 2023;29(37):5292–5304. https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i37.5292.

85. Duan W., Chen S., Li S., Lv T., Li B., Wang X. et al. The future risk of primary biliary cholangitis (PBC) is low among patients with incidental anti-mitochondrial antibodies but without baseline PBC. Hepatol Commun. 2022;6(11):3112–3119. https://doi.org/10.1002/hep4.2067.

86. 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(1):152–163. https://doi.org/10.1002/hep.28859.

87. 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. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.01.005.

88. Соколова Е.А., Винницкая Е.В., Бацких С.Н., Хомерики С.Г., Хайменова Т.Ю. Первичный билиарный холангит с нормальным уровнем щелочной фосфатазы: клинический случай и обзор литературы. Эффективная фармакотерапия. 2023;19(35):80–85. https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-35-80-85.

89. Onofrio F.Q., Hirschfield G.M., Gulamhusein A.F. A Practical Review of Primary Biliary Cholangitis for the Gastroenterologist. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2019;15(3):145–154.

90. Leuschner U. Primary biliary cirrhosis — presentation and diagnosis. Clin Liver Dis. 2003;7(4):741–758. https://doi.org/10.1016/s1089-3261(03)00101-6.

91. Reshetnyak V.I., Maev I.V. Pathophysiology of biochemical signs of primary biliary cholangitis. Explor Dig Dis. 2023;2:149–171. https://doi.org/10.37349/edd.2023.00024.

92. Santos G.A., Brandão M., Farinha F. Prevalence of Primary Biliary Cholangitis in a Cohort of Primary Sjögren's Syndrome Patients. Cureus. 2022;14(4):e24590. https://doi.org/10.7759/cureus.24590.

93. Liu Y., Han K., Liu C., Duan F., Cheng J., Yang S. Clinical Characteristics and Prognosis of Concomitant Primary Biliary Cholangitis and Autoimmune Diseases: A Retrospective Study. Can J Gastroenterol Hepatol. 2021:5557814. https://doi.org/10.1155/2021/5557814.

94. Zhang F., Jia J., Cui R., Wang B., Wang H. Clinical features of forty patients with primary biliary cirrhosis. Chin Med J (Engl). 2002;115(6):904–908.

95. Sorokin A., Brown J.L., Thompson P.D. Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: a systematic review. Atherosclerosis. 2007;194(2):293–299. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.11.036.

96. Райхельсон К.Л., Буеверов А.О., Кондрашина Э.А., Маевская М.В., Хлынов И.Б., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Внутрипеченочный холестаз при хронических заболеваниях печени и роль адеметионина в его лечении (обзор литературы и резолюция Совета экспертов). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(4):20–33. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1167-3098-1.

97. Sarcognato S., Sacchi D., Grillo F., Cazzagon N., Fabris L., Cadamuro M. et al. Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing

cholangitis. Pathologica. 2021;113(3):170–184. https://doi.org/10.32074/1591-951X-245.

98. Gerussi A. Gamma-Glutamyl Transferase in Patients with Primary Biliary Cholangitis. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2022;18(12):706–708.

99. Nyblom H., Björnsson E., Simrén M., Aldenborg F., Almer S., Olsson R. The AST/ALT ratio as an indicator of cirrhosis in patients with PBC. Liver Int. 2006;26(7):840–845. https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2006.01304.x.

100. Alempijevic T., Krstic M., Jesic R., Jovanovic I., Sokic Milutinovic A. et al. Biochemical markers for non-invasive assessment of disease stage in patients with primary biliary cirrhosis. World J Gastroenterol. 2009;15(5):591–594. https://doi.org/10.3748/wjg.15.591.

101. Ito T., Ishigami M., Morooka H., Yamamoto K., Imai N., Ishizu Y. et al. The albumin-bilirubin score as a predictor of outcomes in Japanese patients with PBC: an analysis using time-dependent ROC. Sci Rep. 2020;10(1):17812. https://doi.org/10.1038/s41598-020-74732-3.

102. Corpechot C., Poujol-Robert A., Wendum D., Galotte M., Chrétien Y., Poupon R.E., Poupon R. Biochemical markers of liver fibrosis and lymphocytic piecemeal necrosis in UDCA-treated patients with primary biliary cirrhosis. Liver Int. 2004;24(3):187–193. https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2004.0918.x.

103. Lammers W.J., van Buuren H.R., Hirschfield G.M., Janssen H.L., Invernizzi P., Mason A.L. et al. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. Gastroenterology. 2014;147(6):1338–1349.e5. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.08.029.

104. Nakanuma Y., Hoso M., Mizuno Y., Unoura M. Pathologic study of primary biliary cirrhosis of early histologic stages presenting cholestatic jaundice. Liver. 1988;8(6):319–324. https://doi.org/10.1111/j.1600-0676.1988.tb01010.x.

105. Chan A.W., Chan R.C., Wong G.L., Wong V.W., Choi P.C., Chan H.L., To K.F. New simple prognostic score for primary biliary cirrhosis: Albumin-bilirubin score. J Gastroenterol Hepatol. 2015;30(9):1391–1396. https://doi.org/10.1111/jgh.12938.

106. Tababi R., Mrabet S., Akkari I., Harbi R., Jazia E.B. Prognostic scores in primary biliary cholangitis. Future Sci OA. 2024;10(1):FSO975. https://doi.org/10.2144/fsoa-2023-0203.

107. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маевская М.В., Жаркова М.С., Гречишникова В.Р., Винницкая Е.В. и др. Цирроз и фиброз печени: клинические рекомендации. М.; 2025. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/715_2.

108. Bansal T., Takou A., Khwaja A. Progressive chronic kidney disease secondary to tubulointerstitial nephritis in primary biliary cirrhosis. Clin Kidney J. 2012;5(5):442–444. https://doi.org/10.1093/ckj/sfs085.

109. Parés A., Rimola A., Bruguera M., Mas E., Rodés J. Renal tubular acidosis in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology. 1981;80(4):681–686.

110. Prince M.I., Ducker S.J., James O.F. Case-control studies of risk factors for primary biliary cirrhosis in two United Kingdom populations. Gut. 2010;59(4):508–512. https://doi.org/10.1136/gut.2009.184218.

111. Parikh-Patel A., Gold E.B., Worman H., Krivy K.E., Gershwin M.E. Risk factors for primary biliary cirrhosis in a cohort of patients from the United States. Hepatology. 2001;33(1):16–21. https://doi.org/10.1053/jhep.2001.21165.

112. Corpechot C., Chrétien Y., Chazouillères O., Poupon R. Demographic, lifestyle, medical and familial factors associated with primary biliary cirrhosis. J Hepatol. 2010;53(1):162–169. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.02.019.

113. Shi X., Guo T., Wen Y., Ye W., Ye W., Zheng K. et al. Rare renal proximal tubular dysfunctions in primary biliary cholangitis. Ren Fail. 2024;46(1):2302409. https://doi.org/10.1080/0886022X.2024.2302409.

114. Elitok S., Sidler M., Bieringer M., Mohebbi N., Schneider W., Wagner C.A. A patient with chronic kidney disease, primary biliary cirrhosis and metabolic acidosis. Clin Kidney J. 2019;13(3):463–467. https://doi.org/10.1093/ckj/sfz059.

115. Slack A., Yeoman A., Wendon J. Renal dysfunction in chronic liver disease. Crit Care. 2010;14(2):214. https://doi.org/10.1186/cc8855.

116. Carrion A.F., Lindor K.D., Levy C. Safety of fibrates in cholestatic liver diseases. Liver Int. 2021;41(6):1335–1343. https://doi.org/10.1111/liv.14871.

117. Dong K.H., Fang Y.N., Wen X.Y., Jin Q.L. Primary biliary cirrhosis with refractory hypokalemia: A case report. Medicine (Baltimore). 2018;97(48):e13172. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000013172.

118. Yau A.A., Buchkremer F. Hyponatremia in the Context of Liver Disease. Adv Kidney Dis Health. 2024;31(2):139–146. https://doi.org/10.1053/j.akdh.2023.12.009.

119. Farooqi M.S., Hashim I.A. A woman with primary biliary cirrhosis and hyponatremia. Clin Chem. 2015;61(8):1028–1031. https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.229773.

120. Sultana H., Komai M., Shirakawa H. The Role of Vitamin K in Cholestatic Liver Disease. Nutrients. 2021;13(8):2515. https://doi.org/10.3390/nu13082515.

121. Ben-Ari Z., Panagou M., Patch D., Bates S., Osman E., Pasi J., Burroughs A. Hypercoagulability in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis evaluated by thrombelastography. J Hepatol. 1997;26(3):554–559. https://doi.org/10.1016/s0168-8278(97)80420-5.

122. Longo M., Crosignani A., Battezzati P.M., Squarcia Giussani C., Invernizzi P., Zuin M., Podda M. Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis. Gut. 2002;51(2):265–269. https://doi.org/10.1136/gut.51.2.265.

123. Allocca M., Crosignani A., Gritti A., Ghilardi G., Gobatti D., Caruso D. et al. Hypercholesterolaemia is not associated with early atherosclerotic lesions in primary biliary cirrhosis. Gut. 2006;55(12):1795–800. https://doi.org/10.1136/gut.2005.079814.

124. Jahn C.E., Schaefer E.J., Taam L.A., Hoofnagle J.H., Lindgren F.T., Albers J.J. et al. Lipoprotein abnormalities in primary biliary cirrhosis. Association with hepatic lipase inhibition as well as altered cholesterol esterification. Gastroenterology. 1985;89(6):1266–1278.

125. Maillette de Buy Wenniger L., Beuers U. Bile salts and cholestasis. Dig Liver Dis. 2010;42(6):409–418. https://doi.org/10.1016/j.dld.2010.03.015.

126. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis — 2021 update. J Hepatol. 2021;75(3):659–689. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.025.

127. Danis N., Gunsar F., Yilmaz F., Nart D., Turan I., Karasu Z. et al. Performance of non-invasive fibrosis markers in biopsy-proven liver disorders. Hepatol Forum. 2024;6(1):16–21. https://doi.org/10.14744/hf.2024.2024.0024.

128. Bilgiç N.M., Adalı G. The diagnostic performance of non-invasive fibrosis markers for predicting fibrosis in primary biliary cholangitis patients. Turk J Clin Lab. 2024;15(4):642–649. https://doi.org/10.18663/tjcl.1594235.

129. Li Y., Zhang M.J., Wang X.H., Li S.H. Novel noninvasive indices for the assessment of liver fibrosis in primary biliary cholangitis. Biomed Rep. 2023;20(1):1. https://doi.org/10.3892/br.2023.1689.

130. Wang Z., Liu X., Xu H., Qu L., Zhang D., Gao P. Platelet count to spleen thickness ratio is related to histologic severity of primary biliary cholangitis. Medicine (Baltimore). 2018;97(7):e9843. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000009843.

131. Friedrich-Rust M., Rosenberg W., Parkes J., Herrmann E., Zeuzem S., Sarrazin C. Comparison of ELF, FibroTest and FibroScan for the non-invasive assessment of liver fibrosis. BMC Gastroenterol. 2010;10:103. https://doi.org/10.1186/1471-230X-10-103.

132. Mayo M.J., Parkes J., Adams-Huet B., Combes B., Mills A.S., Markin R.S. et al. Prediction of clinical outcomes in primary biliary cirrhosis by serum enhanced liver fibrosis assay. Hepatology. 2008;48(5):1549–1557. https://doi.org/10.1002/hep.22517.

133. Martinez M., Lammert C., Chalasani N., Vuppalanchi R. Role of FibroScan® and FIB-4 for the Diagnosis of Cirrhosis in Patients With Primary Biliary Cirrhosis: 2060. Am J Gastroenterol. 2015;110:S866.

134. Шептулина А.Ф., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Неинвазивные методы диагностики фиброза печени у больных первичным билиарным циррозом и первичным склерозирующим холангитом: роль непрямых сывороточных маркеров. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(3):52–63. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-3-52-63.

135. Bowlus C.L., Gershwin M.E. The diagnosis of primary biliary cirrhosis. Autoimmun Rev. 2014;13(4-5):441–444. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.041.

136. Yamagiwa S., Kamimura H., Takamura M., Aoyagi Y. Autoantibodies in primary biliary cirrhosis: recent progress in research on the pathogenetic and clinical significance. World J Gastroenterol. 2014;20(10):2606–2612. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i10.2606.

137. Ellez H.I., Danis N., Akarca U.S. Evaluation of patients with positive anti-mitochondiral antibody and normal alkaline phosphatase levels for primary biliary cholangitis. Acta Gastroenterol Belg. 2024;87(2):282–286. https://doi.org/10.51821/87.2.12041.

138. Li H., Liu S., Wang X., Feng X., Wang S., Zhang Y. et al. Prediction of primary biliary cholangitis among health check-up population with anti-mitochondrial M2 antibody positive. Clin Mol Hepatol. 2025;31(2):474–488. https://doi.org/10.3350/cmh.2024.0416.

139. Leung K.K., Hirschfield G.M. Autoantibodies in Primary Biliary Cholangitis. Clin Liver Dis. 2022;26(4):613–627. https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.06.004.

140. Muñoz-Sánchez G., Pérez-Isidro A., Ortiz de Landazuri I., López-Gómez A., Bravo-Gallego L.Y., Garcia-Ormaechea M. et al. Working Algorithms and Detection Methods of Autoantibodies in Autoimmune Liver Disease: A Nationwide Study. Diagnostics (Basel). 2022;12(3):697. https://doi.org/10.3390/diagnostics12030697.

141. Bogdanos D.P., Invernizzi P., Mackay I.R., Vergani D. Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges. World J Gastroenterol. 2008 7;14(21):3374–3387. https://doi.org/10.3748/wjg.14.3374.

142. Damoiseaux J., Andrade L.E.C., Carballo O.G., Conrad K., Francescantonio P.L.C., Fritzler M.J. et al. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. Ann Rheum Dis. 2019;78(7):879–889. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214436.

143. Александрова Е.Н., Дорофеев А.С., Новиков А.А., Сандлер Ю.Г., Салиев К.Г., Винницкая Е.В. Диагностическое значение методов выявления антимитохондриальных антител при первичном билиарном холангите. Клиническая лабораторная диагностика. 2023;68(11):666–671. https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-11-666-671.

144. Gaiani F., Minerba R., Picanza A., Russo A., Melegari A., De Santis E. et al. Optimization of Laboratory Diagnostics of Primary Biliary Cholangitis: When Solid-Phase Assays and Immunofluorescence Combine. J Clin Med. 2022;11(17):5238. https://doi.org/10.3390/jcm11175238.

145. Александрова Е.Н., Дорофеев А.С., Новиков А.А., Сандлер Ю.Г. Аутоантитела при аутоиммунных заболеваниях печени (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2023;68(8):464–474. https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-8-464-474.

146. Hu S.L., Zhao F.R., Hu Q., Chen W.X. Meta-analysis assessment of GP210 and SP100 for the diagnosis of primary biliary cirrhosis. PLoS ONE. 2014;9(7):e101916. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101916.

147. Czaja A.J. Autoantibodies as prognostic markers in autoimmune liver disease. Dig Dis Sci. 2010;55(8):2144–2161. https://doi.org/10.1007/s10620-010-1268-4.

148. Zhang Q., Liu Z., Wu S., Duan W., Chen S., Ou X. et al. Meta-Analysis of Antinuclear Antibodies in the Diagnosis of Antimitochondrial Antibody-Negative Primary Biliary Cholangitis. Gastroenterol Res Pract. 2019:8959103. https://doi.org/10.1155/2019/8959103.

149. Haldar D., Janmohamed A., Plant T., Davidson M., Norman H., Russell E. et al. Antibodies to gp210 and understanding risk in patients with primary biliary cholangitis. Liver Int. 2021;41(3):535–544. https://doi.org/10.1111/liv.14688.

150. Райхельсон К.Л., Мительглик У.А., Зубарева А.С., Дунаева Н.В., Булгакова Т.В., Лапин С.В. и др. Встречаемость аутоантител у больных с аутоиммунными заболеваниями печени и хроническим гепатитом С. Медицинская иммунология. 2013;15(4):351–360. https://doi.org/10.15789/1563-0625-2013-4-351-360.

151. Hu S., Zhao F., Wang Q., Chen W.X. The accuracy of the anti-mitochondrial antibody and the M2 subtype test for diagnosis of primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. Clin Chem Lab Med. 2014;52(11):1533–1542. https://doi.org/10.1515/cclm-2013-0926.

152. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Шифрин О.С., Маев И.В., Трухманов А.С. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015;25(2):41–57. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-4-71-102.

153. Sebode M., Weiler-Normann C., Liwinski T., Schramm C. Autoantibodies in Autoimmune Liver Disease-Clinical and Diagnostic Relevance. Front Immunol. 2018;9:609. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00609.

154. Saito H., Takahashi A., Abe K., Okai K., Katsushima F., Monoe K. et al. Autoantibodies by line immunoassay in patients with primary biliary cirrhosis. Fukushima J Med Sci. 2012;58(2):107–116. https://doi.org/10.5387/fms.58.107.

155. Poupon R., Chazouillères O., Balkau B., Poupon R.E. Clinical and biochemical expression of the histopathological lesions of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Group. J Hepatol. 1999;30(3):408–412. https://doi.org/10.1016/s0168-8278(99)80098-1.

156. Rigopoulou E.I., Lygoura V., Gabeta S., Gatselis N., Giannoulis G., Dalekos G.N. Increased IgG Levels at Diagnosis Are Associated With Worse Prognosis of Patients With Primary Biliary Cholangitis. Liver Int. 2025;45(4):e70074. https://doi.org/10.1111/liv.70074.

157. Huang C., Han W., Wang C., Liu Y., Chen Y., Duan Z. Early Prognostic Utility of Gp210 Antibody-Positive Rate in Primary Biliary Cholangitis: A Meta-Analysis. Dis Markers. 2019:9121207. https://doi.org/10.1155/2019/9121207.

158. Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Райхельсон К.Л., Ивашкин К.В., Бацких С.Н., Александрова Е.Н. и др. Диагностика и лечение пациентов с аутоиммунным гепатитом (соглашение специалистов). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(6):100–119. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34 6-100-119.

159. Zhang Y., Zheng T., Huang Z., Song B. CT and MR imaging of primary biliary cholangitis: a pictorial review. Insights Imaging. 2023;14(1):180. https://doi.org/10.1186/s13244-023-01517-3.

160. Sy A.M., Ferreira R.D., John B.V. Hepatocellular Carcinoma in Primary Biliary Cholangitis. Clin Liver Dis. 2022;26(4):691–704. https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.06.011.

161. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol. 2009;51(2):237–267. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.04.009.

162. Zhang Y., Hu X., Chang J., Li W., Huang C., Zhang H. et al. Ultrasound imaging findings in primary biliary cholangitis. BMC Gastroenterol. 2023;23(1):448. https://doi.org/10.1186/s12876-023-03083-w.

163. Danielsson O., Vesterinen T., Arola J., Åberg F., Nissinen M.J. Coexistence of metabolic-associated fatty liver disease and autoimmune or toxic liver disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2024;36(7):961–969. https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002785.

164. Angulo P., Pearce D.H., Johnson C.D., Henry J.J., LaRusso N.F., Petersen B.T., Lindor K.D. Magnetic resonance cholangiography in patients with biliary disease: its role in primary sclerosing cholangitis. J Hepatol. 2000;33(4):520–527. https://doi.org/10.1034/j.1600-0641.2000.033004520.x.

165. Cristoferi L., Calvaruso V., Overi D., Viganò M., Rigamonti C., Degasperi E. et al. Accuracy of Transient Elastography in Assessing Fibrosis at Diagnosis in Naïve Patients With Primary Biliary Cholangitis: A Dual Cut-Off Approach. Hepatology. 2021;74(3):1496–1508. https://doi.org/10.1002/hep.31810.

166. Corpechot C., El Naggar A., Poujol-Robert A., Ziol M., Wendum D., Chazouillères O. et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. Hepatology. 2006;43(5):1118–1124. https://doi.org/10.1002/hep.21151.

167. Gómez-Dominguez E., Mendoza J., García-Buey L., Trapero M., Gisbert J.P., Jones E.A., Moreno-Otero R. Transient elastography to assess hepatic fibrosis in primary

biliary cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther. 2008;27(5):441–447. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03585.x.

168. Park D.W., Lee Y.J., Chang W., Park J.H., Lee K.H., Kim Y.H. et al. Diagnostic performance of a point shear wave elastography (pSWE) for hepatic fibrosis in patients with autoimmune liver disease. PLoS ONE. 2019;14(3):e0212771. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212771.

169. Koizumi Y., Hirooka M., Abe M., Tokumoto Y., Yoshida O., Watanabe T. et al. Comparison between real-time tissue elastography and vibration-controlled transient elastography for the assessment of liver fibrosis and disease progression in patients with primary biliary cholangitis. Hepatol Res. 2017;47(12):1252–1259. https://doi.org/10.1111/hepr.12861.

170. Schulz M., Wilde A.B., Demir M., Müller T., Tacke F., Wree A. Shear wave elastography and shear wave dispersion imaging in primary biliary cholangitis-a pilot study. Quant Imaging Med Surg. 2022;12(2):1235–1242. https://doi.org/10.21037/qims-21-657.

171. Osman K.T., Maselli D.B., Idilman I.S., Rowan D.J., Viehman J.K., Harmsen W.S. et al. Liver Stiffness Measured by Either Magnetic Resonance or Transient Elastography Is Associated With Liver Fibrosis and Is an Independent Predictor of Outcomes Among Patients With Primary Biliary Cholangitis. J Clin Gastroenterol. 2021;55(5):449–457. https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001433.

172. Hu Y.F., Li S.X., Liu H.L., Du Z.X., Wang S.S., Chen M.Y. et al. Precirrhotic Primary Biliary Cholangitis with Portal Hypertension: Bile Duct Injury Correlate. Gut Liver. 2024;18(5):867–876. https://doi.org/10.5009/gnl230468.

173. Ali A.H., Sinakos E., Silveira M.G., Jorgensen R.A., Angulo P., Lindor K.D. Varices in early histological stage primary biliary cirrhosis. J Clin Gastroenterol. 2011;45(7):e66–71. https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181f18c4e.

174. Ikeda F., Okamoto R., Baba N., Fujioka S., Shoji B., Yabushita K. et al. Prevalence and associated factors with esophageal varices in early primary biliary cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol. 2012;27(8):1320–1328. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2012.07114.x.

175. Guañabens N., Cerdá D., Monegal A, Pons F., Caballería L., Peris P., Parés A. Low bone mass and severity of cholestasis affect fracture risk in patients with primary biliary cirrhosis. Gastroenterology. 2010;138(7):2348–2356. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.02.016.

176. Прашнова М.К., Райхельсон К.Л., Ковязина В.П. Персонализированный подход к оценке минеральной плотности костной ткани у женщин с первичным билиарным холангитом. Клиническая больница. 2018;26(4):8–14.

177. Danford C.J., Trivedi H.D., Papamichael K., Tapper E.B., Bonder A. Osteoporosis in primary biliary cholangitis. World J Gastroenterol. 2018;24(31):3513–3520. https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i31.3513.

178. Lindor K.D., Gershwin M.E., Poupon R., Kaplan M., Bergasa N.V., Heathcote E.J. Primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2009;50(1):291–308. https://doi.org/10.1002/hep.22906.

179. Liu W., Dai Y., Liu J., Lin J., Wang S. Causal relationship between primary biliary cholangitis on osteoporosis: A two-sample Mendelian randomization study. Medicine (Baltimore). 2025;104(27):e43164. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000043164.

180. Schönau J., Wester A., Schattenberg J.M., Hagström H. Risk of fractures and postfracture mortality in 3980 people with primary biliary cholangitis: A population-based cohort study. J Intern Med. 2023;294(2):164–177. https://doi.org/10.1111/joim.13624.

181. Guañabens N., Parés A., Ros I., Caballería L., Pons F., Vidal S. et al. Severity of cholestasis and advanced histological stage but not menopausal status are the major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. J Hepatol. 2005;42(4):573–577. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.11.035.

182. Talwalkar J.A., Lindor K.D. Primary biliary cirrhosis. Lancet. 2003;362(9377):53–61. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13808-1.

183. Kaplan M.M., Gershwin M.E. Primary biliary cirrhosis. N Engl J Med. 2005;353(12):1261–1273. https://doi.org/10.1056/NEJMra043898.

184. Harada K., Hsu M., Ikeda H., Zeniya M., Nakanuma Y. Application and validation of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis. J Clin Gastroenterol. 2013;47(2):174–181. https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31827234e4.

185. Kakuda Y., Harada K., Sawada-Kitamura S., Ikeda H., Sato Y., Sasaki M. et al. Evaluation of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis in comparison with classical systems. Hum Pathol. 2013;44(6):1107–1117. https://doi.org/10.1016/j.humpath.2012.09.017.

186. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Лила А.М., Насонов Е.Л., Винницкая Е.В., Ивашкин К.В. и др. Аутоиммунный гепатит: клинические рекомендации. М.; 2025 (в печати).

187. Milkiewicz P., Krawczyk M., Wunsch E., Ponsioen C., Hirschfield G.M., Hubscher S.G. Primary Sclerosing Cholangitis with Features of Autoimmune Hepatitis: Exploring the Global Variation in Management. Hepatol Commun. 2020;4(3):399–408. https://doi.org/10.1002/hep4.1467.

188. Kuiper E.M., Zondervan P.E., van Buuren H.R. Paris criteria are effective in diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8(6):530–534. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.03.004.

189. Trivedi P.J., Hirschfield G.M. Review article: overlap syndromes and autoimmune liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2012;36(6):517–533. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05223.x.

190. Terziroli Beretta-Piccoli B., Stirnimann G., Mertens J., Semela D., Zen Y., Mazzucchelli L. et al. Primary biliary cholangitis with normal alkaline phosphatase: A neglected clinical entity challenging current guidelines. J Autoimmun. 2021;116:102578. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102578.

191. Lazaridis K.N., Juran B.D., Boe G.M., Slusser J.P., de Andrade M., Homburger H.A. et al. Increased prevalence of antimitochondrial antibodies in first-degree relatives of patients with primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2007;46(3):785–792. https://doi.org/10.1002/hep.21749.

192. Hsu M., Ju J.Y., Pearson M.M., Yu L., Swanson P.E., Yeh M.M. IgG and IgM Immunohistochemistry in Primary Biliary Cholangitis (PBC) and Autoimmune Hepatitis (AIH) Liver Explants. Am J Clin Pathol. 2022;158(6):770–773. https://doi.org/10.1093/ajcp/aqac101.

193. Карев В.Е., Марченко Н.В., Пальгова Л.К., Лобзин Ю.В., Барановский А.Ю. Экспрессия bcl-2 в ткани печени пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени ихроническим гепатитом С. Журнал инфектологии. 2013;5(4):14–19.

194. Liu H.L., Yang A.Y., Xiong Q.F., Zhong Y.D., Liu D.X., Huang P. et al. Aberrant cytokeratin 7 expression by hepatocytes can predict the ductopenia grade in primary biliary cholangitis. BMC Gastroenterol. 2022;22(1):443. https://doi.org/10.1186/s12876-022-02538-w.

195. Moreira R.K., Revetta F., Koehler E., Washington M.K. Diagnostic utility of IgG and IgM immunohistochemistry in autoimmune liver disease. World J Gastroenterol. 2010;16(4):453–457. https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i4.453.

196. Löhr J.M., Beuers U., Vujasinovic M., Alvaro D., Frøkjær J.B., Buttgereit F. et al. European Guideline on IgG4-related digestive disease — UEG and SGF evidence-based

recommendations. United European Gastroenterol J. 2020;8(6):637–666. https://doi.org/10.1177/2050640620934911.

197. Dong K., Hee N, Song-Hee H., Myung N. Liver Cirrhosis Progression in a Patient with Overlapping IgG4-Related Sclerosing Cholangitis and Primary Biliary Cholangitis. Korean J Pancreas Biliary Tract. 2025;30:87–92. https://doi.org/10.15279/kpba.2025.30.2.87.

198. Takasumi M., Miyata M., Kuroda M., Terashima K., Abe K., Takahashi A. et al. Overlap of IgG4-related Disease and Primary Biliary Cirrhosis Complicated with Autoimmune Thrombocytopenia. Intern Med. 2016;55(10):1387–1392. https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.6202.

199. Czaja A.J., Carpenter H.A., Manns M.P. Antibodies to soluble liver antigen, P450IID6, and mitochondrial complexes in chronic hepatitis. Gastroenterology. 1993;105(5):1522–1528. https://doi.org/10.1016/0016-5085(93)90160-e.

200. O'Brien C., Joshi S., Feld J.J., Guindi M., Dienes H.P., Heathcote E.J. Long-term follow-up of antimitochondrial antibody-positive autoimmune hepatitis. Hepatology. 2008;48(2):550–556. https://doi.org/10.1002/hep.22380.

201. Minaga K., Watanabe T., Chung H., Kudo M. Autoimmune hepatitis and IgG4-related disease. World J Gastroenterol. 2019;25(19):2308–2314. https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i19.2308.

202. Christensen E., Neuberger J., Crowe J., Portmann B., Williams R., Altman D.G. et al. Azathioprine and prognosis in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology. 1986;90(2):508–509. https://doi.org/10.1016/0016-5085(86)90972-8.

203. Vergani D., Alvarez F., Bianchi F.B., Cançado E.L., Mackay I.R., Manns M.P. et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. J Hepatol. 2004;41(4):677–683. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.08.002.

204. Liu F., Pan Z.G., Ye J., Xu D., Guo H., Li G.P. et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: simplified criteria may be effective in the diagnosis in Chinese patients. J Dig Dis. 2014;15(12):660–668. https://doi.org/10.1111/1751-2980.12196.

205. Chazouillères O., Wendum D., Serfaty L., Montembault S., Rosmorduc O., Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. Hepatology. 1998;28(2):296–301. https://doi.org/10.1002/hep.510280203.

206. Mack C.L., Adams D., Assis D.N., Kerkar N., Manns M.P., Mayo M.J. et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2020;72(2):671–722. https://doi.org/10.1002/hep.31065.

207. Graf M., Lange C.M., Langer M.M., Schattenberg J.M., Seessle J., Dietz J. et al. Primary Biliary Cholangitis (PBC)-Autoimmune Hepatitis (AIH) Variant Syndrome: Clinical Features, Response to Therapy and Long-Term Outcome. J Clin Med. 2023;12(22):7047. https://doi.org/10.3390/jcm12227047.

208. Lohse A.W., Sebode M., Bhathal P.S., Clouston A.D., Dienes H.P., Jain D. et al. Consensus recommendations for histological criteria of autoimmune hepatitis from the International AIH Pathology Group: Results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology: Results of a workshop on AIH histology hosted by the European Reference Network on Hepatological Diseases and the European Society of Pathology. Liver Int. 2022;42(5):1058–1069. https://doi.org/10.1111/liv.15217.

209. Stoelinga A.E.C., Biewenga M., Drenth J.P.H., Verhelst X., van der Meer A.J.P., de Boer Y.S. et al. Diagnostic criteria and long-term outcomes in AIH-PBC variant syndrome under combination therapy. JHEP Rep. 2024;6(7):101088. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2024.101088.

210. Пазенко Е.В. Клинико-морфологические характеристики и особенности сочетанного течения первичного склерозирующего холангита и воспалительных заболеваний кишечника: дис. … канд. мед. наук. СПб.; 2021.

211. Gatselis N.K., Dalekos G.N. Molecular diagnostic testing for primary biliary cholangitis. Expert Rev Mol Diagn. 2016;16(9):1001–1010. https://doi.org/10.1080/14737159.2016.1217159.

212. Granito A., Muratori P., Quarneti C., Pappas G., Cicola R., Muratori L. Antinuclear antibodies as ancillary markers in primary biliary cirrhosis. Expert Rev Mol Diagn. 2012;12(1):65–74. https://doi.org/10.1586/erm.11.82.

213. Chen S., Duan W., Li M., Li S., Lv T., Tian Q. et al. Prognosis of 732 ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cholangitis: A single center follow-up study from China. J Gastroenterol Hepatol. 2019;34(7):1236–1241. https://doi.org/10.1111/jgh.14521.

214. Working Subgroup (English version) 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. 1):71–90. https://doi.org/10.1111/hepr.12270.

215. Xiao H., Chen J.W., Xie X., Liu Y.M., Li F. Diagnostic significance of autoantibodies in patients with primary biliary cirrhosis. Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2012;44(2):209–214. (In Chinese).

216. Hirschfield G.M. Diagnosis of primary biliary cirrhosis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2011;25(6):701–712. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2011.10.005.

217. Mattalia A., Quaranta S., Leung P.S., Bauducci M., Van de Water J., Calvo P.L. et al. Characterization of antimitochondrial antibodies in health adults. Hepatology. 1998;27(3):656–661. https://doi.org/10.1002/hep.510270303.

218. Omagari K., Rowley M.J., Whittingham S., Jois J.A., Byron S.L., Mackay I.R. Autoantibodies to M2 mitochondrial autoantigens in normal human sera by immunofluorescence and novel assays. J Gastroenterol Hepatol. 1996;11(7):610–616. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.1996.tb00301.x.

219. Turchany J.M., Uibo R., Kivik T., Van de Water J., Prindiville T., Coppel R.L., Gershwin M.E. A study of antimitochondrial antibodies in a random population in Estonia. Am J Gastroenterol. 1997;92(1):124–126.

220. Metcalf J.V., Mitchison H.C., Palmer J.M., Jones D.E., Bassendine M.F., James O.F. Natural history of early primary biliary cirrhosis. Lancet. 1996 Nov 23;348(9039):1399–1402. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)04410-8.

221. Насонов Е.Л., Лила А.М., Каратеев Д.Е., Мазуров В.И., Амирджанова В.Н., Белов Б.С. и др. Ревматоидный артрит: клинические рекомендации. М.; 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/250_3.

222. Martini F., Balducci D., Mancinelli M., Buzzanca V., Fracchia E., Tarantino G. et al. Risk Stratification in Primary Biliary Cholangitis. J Clin Med. 2023;12(17):5713. https://doi.org/10.3390/jcm12175713.

223. Kubota J., Ikeda F., Terada R., Kobashi H., Fujioka S., Okamoto R. et al. Mortality rate of patients with asymptomatic primary biliary cirrhosis diagnosed at age 55 years or older is similar to that of the general population. J Gastroenterol. 2009;44(9):1000–1006. https://doi.org/10.1007/s00535-009-0090-2.

224. Carbone M., Mells G.F., Pells G., Dawwas M.F., Newton J.L., Heneghan M.A. et al. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and

response to ursodeoxycholic acid. Gastroenterology. 2013;144(3):560–569.e7. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.12.005.

225. Cheung A.C., Lammers W.J., Murillo Perez C.F., van Buuren H.R., Gulamhusein A., Trivedi P.J. et al. Effects of Age and Sex of Response to Ursodeoxycholic Acid and Transplant-free Survival in Patients With Primary Biliary Cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(10):2076–2084.e2. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.12.028.

226. Mitchison H.C., Lucey M.R., Kelly P.J., Neuberger J.M., Williams R., James O.F. Symptom development and prognosis in primary biliary cirrhosis: a study in two centers. Gastroenterology. 1990;99(3):778–784. https://doi.org/10.1016/0016-5085(90)90968-7.

227. Mahl T.C., Shockcor W., Boyer J.L. Primary biliary cirrhosis: survival of a large cohort of symptomatic and asymptomatic patients followed for 24 years. J Hepatol. 1994;20(6):707–713. https://doi.org/10.1016/s0168-8278(05)80139-4.

228. Chazouillères O. Overlap Syndromes. Dig Dis. 2015;33(Suppl. 2):181–187. https://doi.org/10.1159/000440831.

229. Neuhauser M., Bjornsson E., Treeprasertsuk S., Enders F., Silveira M., Talwalkar J., Lindor K. Autoimmune hepatitis-PBC overlap syndrome: a simplified scoring system may assist in the diagnosis. Am J Gastroenterol. 2010;105(2):345–353. https://doi.org/10.1038/ajg.2009.616.

230. Corpechot C., Abenavoli L., Rabahi N., Chrétien Y., Andréani T., Johanet C. et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2008;48(3):871–877. https://doi.org/10.1002/hep.22428.

231. Dickson E.R., Grambsch P.M., Fleming T.R., Fisher L.D., Langworthy A. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. Hepatology. 1989;10(1):1–7. https://doi.org/10.1002/hep.1840100102.

232. Goet J.C., Harms M.H., Carbone M., Hansen B.E. Risk stratification and prognostic modelling in primary biliary cholangitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2018;34-35:95–106. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2018.06.006.

233. Murillo Perez C.F., Harms M.H., Lindor K.D., van Buuren H.R., Hirschfield G.M., Corpechot C. et al. Goals of Treatment for Improved Survival in Primary Biliary Cholangitis: Treatment Target Should Be Bilirubin Within the Normal Range and Normalization of Alkaline Phosphatase. Am J Gastroenterol. 2020;115(7):1066–1074. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000557.

234. Marzorati S., Invernizzi P., Lleo A. Making Sense of Autoantibodies in Cholestatic Liver Diseases. Clin Liver Dis. 2016;20(1):33–46. https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.08.003.

235. 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(4):999–1002. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05620.x.

236. Wesierska-Gadek J., Penner E., Battezzati P.M., Selmi C., Zuin M., Hitchman E. et al. Correlation of initial autoantibody profile and clinical outcome in primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2006;43(5):1135–1144. https://doi.org/10.1002/hep.21172.

237. Yang F., Yang Y., Wang Q., Wang Z., Miao Q., Xiao X. et al. The risk predictive values of UK-PBC and GLOBE scoring system in Chinese patients with primary biliary cholangitis: the additional effect of anti-gp210. Aliment Pharmacol Ther. 2017;45(5):733–743. https://doi.org/10.1111/apt.13927.

238. Zhao D.T., Yan H.P., Liao H.Y., Liu Y.M., Han Y., Zhang H.P. et al. Using two-step cluster analysis to classify inpatients with primary biliary cholangitis based on autoantibodies: A real-world retrospective study of 537 patients in China. Front Immunol. 2023;13:1098076. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1098076.

239. Gatselis N.K., Zachou K., Norman G.L., Gabeta S., Papamichalis P., Koukoulis G.K., Dalekos G.N. Clinical significance of the fluctuation of primary biliary cirrhosis-related autoantibodies during the course of the disease. Autoimmunity. 2013;46(7):471–479. https://doi.org/10.3109/08916934.2013.801461.

240. Reig A., Norman G.L., Garcia M., Shums Z., Ruiz-Gaspà S., Bentow C. et al. Novel Anti-Hexokinase 1 Antibodies Are Associated With Poor Prognosis in Patients With Primary Biliary Cholangitis. Am J Gastroenterol. 2020;115(10):1634–1641. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000690.

241. Tana M.M., Shums Z., Milo J., Norman G.L., Leung P.S., Gershwin M.E. et al. The Significance of Autoantibody Changes Over Time in Primary Biliary Cirrhosis. Am J Clin Pathol. 2015;144(4):601–606. https://doi.org/10.1309/AJCPQV4A7QAEEFEV.

242. 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(1):118–127. https://doi.org/10.1002/hep.21472.

243. Gao L., Tian X., Liu B., Zhang F. The value of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. Clin Exp Med. 2008;8(1):9–15. https://doi.org/10.1007/s10238-008-0150-6.

244. Bauer A., Habior A., Gawel D. Diagnostic and Clinical Value of Specific Autoantibodies against Kelch-like 12 Peptide and Nuclear Envelope Proteins in Patients with Primary Biliary Cholangitis. Biomedicines. 2022;10(4):801. https://doi.org/10.3390/biomedicines10040801.

245. Norman G.L., Yang C.Y., Ostendorff H.P., Shums Z., Lim M.J., Wang J. et al. Anti-kelch-like 12 and anti-hexokinase 1: novel autoantibodies in primary biliary cirrhosis. Liver Int. 2015;35(2):642–651. https://doi.org/10.1111/liv.12690.

246. Rigopoulou E.I., Bogdanos D.P. Role of autoantibodies in the clinical management of primary biliary cholangitis. World J Gastroenterol. 2023;29(12):1795–1810. https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i12.1795.

247. Levy C., Bowlus .CL. Role of Antinuclear Antibodies in Primary Biliary Cholangitis. Am J Gastroenterol. 2020;115(10):1604–1606. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000765.

248. Degott C., Zafrani E.S., Callard P., Balkau B., Poupon R.E., Poupon R. Histopathological study of primary biliary cirrhosis and the effect of ursodeoxycholic acid treatment on histology progression. Hepatology. 1999;29(4):1007–1012. https://doi.org/10.1002/hep.510290444.

249. Kumagi T., Guindi M., Fischer S.E., Arenovich T., Abdalian R., Coltescu C. eta l. Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol. 2010;105(10):2186–2194. https://doi.org/10.1038/ajg.2010.216.

250. Carbone M., Ronca V., Bruno S., Invernizzi P., Mells G.F. Toward precision medicine in primary biliary cholangitis. Dig Liver Dis. 2016;48(8):843–850. https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.05.023.

251. Trivedi P.J., Bruns T., Cheung A., Li K.K., Kittler C., Kumagi T. et al. Optimising risk stratification in primary biliary cirrhosis: AST/platelet ratio index predicts outcome independent of ursodeoxycholic acid response. J Hepatol. 2014;60(6):1249–1258. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.01.029.

252. Fujinaga Y., Namisaki T., Takaya H., Tsuji Y., Suzuki J., Shibamoto A. et al. Enhanced liver fibrosis score as a surrogate of liver-related complications and mortality

in primary biliary cholangitis. Medicine (Baltimore). 2021;100(39):e27403. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000027403.

253. Carbone M., Nardi A., Flack S., Carpino G., Varvaropoulou N., Gavrila C. et al. Pretreatment prediction of response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis: development and validation of the UDCA Response Score. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018;3(9):626–634. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30163-8.

254. Yagi M., Matsumoto K., Komori A., Abe M., Hashimoto N., Inao M. et al. A validation study of the Ursodeoxycholic Acid Response Score in Japanese patients with primary biliary cholangitis. Liver Int. 2020;40(8):1926–1933. https://doi.org/10.1111/liv.14534.

255. Lam L., Soret P.A., Lemoinne S., Hansen B., Hirschfield G., Gulamhusein A. et al. Dynamics of Liver Stiffness Measurement and Clinical Course of Primary Biliary Cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22(12):2432–2441.e2. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.06.035.

256. Solaymani-Dodaran M., Aithal G.P., Card T., West J. Risk of cardiovascular and cerebrovascular events in primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study. Am J Gastroenterol. 2008;103(11):2784–2788. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.02092.x.

257. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471.

258. Seki A., Ikeda F., Miyatake H., Takaguchi K., Hayashi S., Osawa T. et al. Risk of secondary osteoporosis due to lobular cholestasis in non-cirrhotic primary biliary cholangitis. J Gastroenterol Hepatol. 2017;32(9):1611–1616. https://doi.org/10.1111/jgh.13746.

259. Hollingsworth K.G., Newton J.L., Robinson L., Taylor R., Blamire A.M., Jones D.E. Loss of capacity to recover from acidosis in repeat exercise is strongly associated with fatigue in primary biliary cirrhosis. J Hepatol. 2010;53(1):155–161. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.02.022.

260. Koretz R.L., Avenell A., Lipman T.O. Nutritional support for liver disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(5):CD008344. https://doi.org/10.1002/14651858.CD008344.pub2.

261. Antar R., Wong P., Ghali P. A meta-analysis of nutritional supplementation for management of hospitalized alcoholic hepatitis. Can J Gastroenterol. 2012;26(7):463–467. https://doi.org/10.1155/2012/945707.

262. Zhang X.X., Wang L.F., Jin L., Li Y.Y., Hao S.L., Shi Y.C. et al. Primary biliary cirrhosis-associated hepatocellular carcinoma in Chinese patients: incidence and risk factors. World J Gastroenterol. 2015;21(12):3554–3563. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i12.3554.

263. Corpechot C., Gaouar F., Chrétien Y., Johanet C., Chazouillères O., Poupon R. Smoking as an independent risk factor of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis. J Hepatol. 2012;56(1):218–224. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.03.031.

264. Híndi M., Levy C., Couto C.A., Bejarano P., Mendes F. Primary biliary cirrhosis is more severe in overweight patients. J Clin Gastroenterol. 2013;47(3):e28–32. https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318261e659.

265. Cavazza A., Caballería L., Floreani A., Farinati F., Bruguera M., Caroli D., Parés A. Incidence, risk factors, and survival of hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: comparative analysis from two centers. Hepatology. 2009;50(4):1162–1168. https://doi.org/10.1002/hep.23095.

266. Van Hooff M.C., Werner E., van der Meer A.J. Treatment in primary biliary cholangitis: Beyond ursodeoxycholic acid. Eur J Intern Med. 2024;124:14–21. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2024.01.030.

267. Gong Y., Huang Z., Christensen E., Gluud C. Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials using Bayesian approach as sensitivity analyses. Am J Gastroenterol. 2007;102(8):1799–1807. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01235.x.

268. Saffioti F., Gurusamy K.S., Eusebi L.H., Tsochatzis E., Davidson B.R., Thorburn D. Pharmacological interventions for primary biliary cholangitis: an attempted network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2017;3(3):CD011648. https://doi.org/10.1002/14651858.CD011648.pub2.

269. Harms M.H., Janssen Q.P., Adam R., Duvoux C., Mirza D., Hidalgo E. et al. Trends in liver transplantation for primary biliary cholangitis in Europe over the past three decades. Aliment Pharmacol Ther. 2019;49(3):285–295. https://doi.org/10.1111/apt.15060.

270. Shi J., Wu C., Lin Y., Chen Y.X., Zhu L., Xie W.F. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Gastroenterol. 2006;101(7):1529–1538. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00634.x.

271. Harms M.H., van Buuren H.R., Corpechot C., Thorburn D., Janssen H.L.A., Lindor K.D. et al. Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2019;71(2):357–365. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.04.001.

272. Lindor K.D., Jorgensen R.A., Therneau T.M., Malinchoc M., Dickson E.R. Ursodeoxycholic acid delays the onset of esophageal varices in primary biliary cirrhosis. Mayo Clin Proc. 1997;72(12):1137–1140. https://doi.org/10.4065/72.12.1137.

273. Lee J.Y., Danford C.J., Trivedi H.D., Tapper E.B., Patwardhan V.R., Bonder A. Treatment of Fatigue in Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2019;64(8):2338–2350. https://doi.org/10.1007/s10620-019-5457-5.

274. Balan V., Dickson E.R., Jorgensen R.A., Lindor K.D. Effect of ursodeoxycholic acid on serum lipids of patients with primary biliary cirrhosis. Mayo Clin Proc. 1994;69(10):923–929. https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)61815-1.

275. Sylvia D., Tomas K., Marian M., Martin J., Dagmar S., Peter J. The treatment of primary biliary cholangitis: from shadow to light. Therap Adv Gastroenterol. 2024;17:17562848241265782. https://doi.org/10.1177/17562848241265782.

276. Lindor K.D., Janes C.H., Crippin J.S., Jorgensen R.A., Dickson E.R. Bone disease in primary biliary cirrhosis: does ursodeoxycholic acid make a difference? Hepatology. 1995;21(2):389–392.

277. Ni Y., Guan X., Gao X., Wang Y., Qin D., Shan Z., Wang N. Adverse events of ursodeoxycholic acid: a real-world pharmacovigilance study using FAERS (2004–2023). Front Med (Lausanne). 2025;12:1574308. https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1574308.

278. Williams C.N., Al-Knawy B., Blanchard W. Bioavailability of four ursodeoxycholic acid preparations. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14(9):1133–1139. https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00817.x.

279. Мехтиев С.Н., Абдулхаков С.Р., Бордин Д.С., Райхельсон К.Л., Ветшева Н.Н., Кучерявый Ю.А. и др. РМЖ. Медицинское обозрение. 2025;9(9):606–613. https://doi.org/10.32364/2587-6821-2025-9-9-10.

280. Hayes C.M., Gallucci G.M., Boyer J.L., Assis D.N., Ghonem N.S. PPAR agonists for the treatment of cholestatic liver diseases: Over a decade of clinical progress. Hepatol Commun. 2024;9(1):e0612. https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000612.

281. Grigorian A.Y., Mardini H.E., Corpechot C., Poupon R., Levy C. Fenofibrate is effective adjunctive therapy in the treatment of primary biliary cirrhosis: A meta-analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2015;39(3):296–306. https://doi.org/10.1016/j.clinre.2015.02.011.

282. Reig A., Sesé P., Parés A. Effects of Bezafibrate on Outcome and Pruritus in Primary Biliary Cholangitis with Suboptimal Ursodeoxycholic Acid Response. Am J Gastroenterol. 2018;113(1):49–55. https://doi.org/10.1038/ajg.2017.287.

283. De Vries E., Bolier R., Goet J., Parés A., Verbeek J., de Vree M. et al. Fibrates for Itch (FITCH) in Fibrosing Cholangiopathies: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. Gastroenterology. 2021;160(3):734–743.e6. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.001.

284. Khakoo N.S., Sultan S., Reynolds J.M., Levy C. Efficacy and Safety of Bezafibrate Alone or in Combination with Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary Cholangitis: Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2023;68(4):1559–1573. https://doi.org/10.1007/s10620-022-07704-4.

285. Corpechot C., Chazouillères O., Rousseau A., Le Gruyer A., Habersetzer F., Mathurin P. et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med. 2018;378(23):2171–2181. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714519.

286. Zhang H., Li S., Feng Y., Zhang Q., Xie B. Efficacy of fibrates in the treatment of primary biliary cholangitis: a meta-analysis. Clin Exp Med. 2023;23(5):1741–1749. https://doi.org/10.1007/s10238-022-00904-2.

287. Murillo Perez C.F., Fisher H., Hiu S., Kareithi D., Adekunle F., Mayne T. et al. Greater Transplant-Free Survival in Patients Receiving Obeticholic Acid for Primary Biliary Cholangitis in a Clinical Trial Setting Compared to Real-World External Controls. Gastroenterology. 2022;163(6):1630–1642.e3. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.08.054.

288. Nevens F., Andreone P., Mazzella G., Strasser S.I., Bowlus C., Invernizzi P. et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med. 2016;375(7):631–643. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509840.

289. Samur S., Klebanoff M., Banken R., Pratt D.S., Chapman R., Ollendorf D.A. et al. Long-term clinical impact and cost-effectiveness of obeticholic acid for the treatment of primary biliary cholangitis. Hepatology. 2017;65(3):920–928. https://doi.org/10.1002/hep.28932.

290. Kowdley K.V., Hirschfield G.M., Coombs C., Malecha E.S., Bessonova L., Li J. et al. COBALT: A Confirmatory Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis With Placebo and External Controls. Am J Gastroenterol. 2025;120(2):390–400. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000003029.

291. Brookhart M.A., Mayne T.J., Coombs C., Breskin A., Ness E., Bessonova L. et al. Hepatic real-world outcomes with obeticholic acid in primary biliary cholangitis (HEROES): A trial emulation study design. Hepatology. 2025;81(6):1647–1659. https://doi.org/10.1097/hep.0000000000001174.

292. Terracciani F., De Vincentis A., D'Amato D., Cristoferi L., Gerussi A., Invernizzi P. et al. Long-term effectiveness, safety, and liver stiffness dynamics of PBC treatment with obeticholic acid in real-world. JHEP Rep. 2025;7(8):101448. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2025.101448.

293. Giannini E.G., Pasta A., Calabrese F., Labanca S., Marenco S., Pieri G. et al. Second-Line Treatment for Patients With Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review With Network Meta-Analysis. Liver Int. 2025;45(1):e16222. https://doi.org/10.1111/liv.16222.

294. Lindor K.D., Bowlus C.L., Boyer J., Levy C., Mayo M. Primary biliary cholangitis: 2021 practice guidance update from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2022;75(4):1012–1013. https://doi.org/10.1002/hep.32117.

295. Leuschner M., Güldütuna S., You T., Hübner K., Bhatti S., Leuschner U. Ursodeoxycholic acid and prednisolone versus ursodeoxycholic acid and placebo in the treatment of early stages of primary biliary cirrhosis. J Hepatol. 1996;25(1):49–57. https://doi.org/10.1016/s0168-8278(96)80327-8.

296. Mitchison H.C., Bassendine M.F., Malcolm A.J., Watson A.J., Record C.O., James O.F. A pilot, double-blind, controlled 1-year trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis: hepatic improvement but greater bone loss. Hepatology. 1989;10(4):420–429. https://doi.org/10.1002/hep.1840100405.

297. Hirschfield G.M., Beuers U., Kupcinskas L., Ott P., Bergquist A., Färkkilä M. et al. A placebo-controlled randomised trial of budesonide for PBC following an insufficient

response to UDCA. J Hepatol. 2021;74(2):321–329. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.011.

298. Rautiainen H., Färkkilä M., Neuvonen M., Sane T., Karvonen A.L., Nurmi H. et al. Pharmacokinetics and bone effects of budesonide in primary biliary cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther. 2006;24(11-12):1545–1552. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03155.x.

299. Molinaro A., Marschall H.U. Why Doesn't Primary Biliary Cholangitis Respond to Immunosuppressive Medications? Curr Hepatol Rep. 2017;16(2):119–123. https://doi.org/10.1007/s11901-017-0345-y.

300. Hirschfield G.M., Gershwin M.E., Strauss R., Mayo M.J., Levy C., Zou B. et al. Ustekinumab for patients with primary biliary cholangitis who have an inadequate response to ursodeoxycholic acid: A proof-of-concept study. Hepatology. 2016;64(1):189–199. https://doi.org/10.1002/hep.28359.

301. Tsuda M., Moritoki Y., Lian Z.X., Zhang W., Yoshida K., Wakabayashi K. et al. Biochemical and immunologic effects of rituximab in patients with primary biliary cirrhosis and an incomplete response to ursodeoxycholic acid. Hepatology. 2012;55(2):512–521. https://doi.org/10.1002/hep.24748.

302. Xu C., Yue R., Lv X., Wang S., Du M. Efficacy and safety of pharmacological interventions for pruritus in primary biliary cholangitis: A systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol. 2022;13:835991. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.835991.

303. Hempfling W., Grunhage F., Dilger K., Reichel C., Beuers U., Sauerbruch T. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in early- and late-stage primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2003;38(1):196–202. https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50266.

304. Harms M.H., de Veer R.C., Lammers W.J., Corpechot C., Thorburn D., Janssen H.L.A. et al. Number needed to treat with ursodeoxycholic acid therapy to prevent liver transplantation or death in primary biliary cholangitis. Gut. 2020;69(8):1502–1509. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319057.

305. Angulo P., Dickson E.R., Therneau T.M., Jorgensen R.A., Smith C., DeSotel C.K. et al. Comparison of three doses of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a randomized trial. J Hepatol. 1999;30(5):830–835. https://doi.org/10.1016/s0168-8278(99)80136-6.

306. Cortez-Pinto H., Liberal R., Lopes S., Machado M.V., Carvalho J., Dias T. et al. Predictors for incomplete response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis.

Data from a national registry of liver disease. United European Gastroenterol J. 2021;9(6):699–706. https://doi.org/10.1002/ueg2.12095.

307. Corpechot C., Lemoinne S., Soret P.A., Hansen B., Hirschfield G., Gulamhusein A. et al. Adequate versus deep response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis: To what extent and under what conditions is normal alkaline phosphatase level associated with complication-free survival gain? Hepatology. 2024;79(1):39–48. https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000529.

308. Liu Y., Guo G., Zheng L., Sun R., Wang X., Deng J. et al. Effectiveness of Fenofibrate in Treatment-Naive Patients with Primary Biliary Cholangitis: A Randomized Clinical Trial. Am J Gastroenterol. 2023;118(11):1973–1979. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002238.

309. Ding D., Ren P., Guo G., Liu Y., Yang C., Zheng L. et al. Fenofibrate normalizes alkaline phosphatase and improves long-term outcomes in patients with advanced primary biliary cholangitis refractory to ursodeoxycholic acid. Gastroenterol Hepatol. 2023;46(9):692–701. https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2023.01.001.

310. Guoyun X., Dawei D., Ning L., Yinan H., Fangfang Y., Siyuan T. et al. Efficacy and safety of fenofibrate add-on therapy in patients with primary biliary cholangitis refractory to ursodeoxycholic acid: A retrospective study and updated meta-analysis. Front Pharmacol. 2022;13:948362. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.948362.

311. Saeedian B., Babajani N., Bagheri T., Shirmard F.O., Pourfaraji S.M. Efficacy and safety of PPAR agonists in primary biliary cholangitis: a systematic review and meta-analysis of Randomized Controlled Trials. BMC Gastroenterol. 2025;25(1):230. https://doi.org/10.1186/s12876-025-03821-2.

312. Soret P.A., Lam L., Carrat F., Smets L., Berg T., Carbone M. et al. Combination of fibrates with obeticholic acid is able to normalise biochemical liver tests in patients with difficult-to-treat primary biliary cholangitis. Aliment Pharmacol Ther. 2021;53(10):1138–1146. https://doi.org/10.1111/apt.16336.

313. Efe C., Taşçilar K., Henriksson I., Lytvyak E., Alalkim F., Trivedi H. et al. Validation of Risk Scoring Systems in Ursodeoxycholic Acid-Treated Patients With Primary Biliary Cholangitis. Am J Gastroenterol. 2019;114(7):1101–1108. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000290.

314. Carbone M., Harms M.H., Lammers W.J., Marmon T., Pencek R., MacConell L. Clinical application of the GLOBE and United Kingdom-primary biliary cholangitis risk

scores in a trial cohort of patients with primary biliary cholangitis. Hepatol Commun. 2018;2(6):683–692. https://doi.org/10.1002/hep4.1180.

315. De Vincentis A., Ampuero J., Terracciani F., D'Amato D., Gerussi A., Cristoferi L. et al. Development and Validation of a Scoring System to Predict Response to Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22(10):2062–2074.e11. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.05.008.

316. Kimura N., Takamura M., Takeda N., Watanabe Y., Arao Y., Takatsuna M. et al. Paris II and Rotterdam criteria are the best predictors of outcomes in patients with primary biliary cholangitis in Japan. Hepatol Int. 2021;15(2):437–443. https://doi.org/10.1007/s12072-021-10163-0.

317. Corpechot C., Chazouillères O., Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. J Hepatol. 2011;55(6):1361–1367. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.02.031.

318. Zhang L.N., Shi T.Y., Shi X.H., Wang L., Yang Y.J., Liu B. et al. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis of primary biliary cirrhosis: results of a 14-year cohort study. Hepatology. 2013;58(1):264–272. https://doi.org/10.1002/hep.26322.

319. Gazda J., Drazilova S., Gazda M., Janicko M., Koky T., Macej M. et al. Treatment response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis: A systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis. 2023;55(10):1318–1327. https://doi.org/10.1016/j.dld.2022.12.010.

320. Marenco-Flores A., Rojas Amaris N., Kahan T., Sierra L., Barba Bernal R., Medina-Morales E. et al. The External Validation of GLOBE and UK-PBC Risk Scores for Predicting Ursodeoxycholic Acid Treatment Response in a Large U.S. Cohort of Primary Biliary Cholangitis Patients. J Clin Med. 2024;13(15):4497. https://doi.org/10.3390/jcm13154497.

321. Angulo P., Lindor K.D., Therneau T.M., Jorgensen R.A., Malinchoc M., Kamath P.S., Dickson E.R. Utilization of the Mayo risk score in patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid. Liver. 1999;19(2):115–121. https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.1999.tb00020.x.

322. Murillo Perez C.F., Ioannou S., Hassanally I., Trivedi P.J., Corpechot C., van der Meer A.J. et al. Optimizing therapy in primary biliary cholangitis: Alkaline phosphatase at six months identifies one-year non-responders and predicts survival. Liver Int. 2023;43(7):1497–1506. https://doi.org/10.1111/liv.15592.

323. Cançado G.G.L., Couto C.A., Terrabuio D.R.B., Cançado E.L.R., Villela-Nogueira C.A., Ferraz M.L.G. et al. Response to Ursodeoxycholic Acid May Be Assessed Earlier to Allow Second-Line Therapy in Patients with Unresponsive Primary Biliary Cholangitis. Dig Dis Sci. 2023;68(2):514–520. https://doi.org/10.1007/s10620-022-07654-x.

324. Lammers W.J., Hirschfield G.M., Corpechot C., Nevens F., Lindor K.D., Janssen H.L. 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.e4. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.061.

325. Ebhohon E., Chung R.T. Systematic review: efficacy of therapies for cholestatic pruritus. Therap Adv Gastroenterol. 2023;16:17562848231172829. https://doi.org/10.1177/17562848231172829.

326. Düll M.M., Kremer A.E. Evaluation and Management of Pruritus in Primary Biliary Cholangitis. Clin Liver Dis. 2022;26(4):727–745. https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.06.009.

327. Якубовский А.В., Прашнова М.К., Никифорова Э.А. Почесуха узловатая у пациентов с первичным билиарным холангитом. В: Актуальные проблемы науки и техники. Инноватика: сборник научных статей по материалам X Международной научно-практической конференции. Уфа; 2023. Ч. 3. С. 34–41.

328. Kowdley K.V., Luketic V., Chapman R., Hirschfield G.M., Poupon R., Schramm C. et al. A randomized trial of obeticholic acid monotherapy in patients with primary biliary cholangitis. Hepatology. 2018;67(5):1890–1902. https://doi.org/10.1002/hep.29569.

329. Müller C., Pongratz S., Pidlich J., Penner E., Kaider A., Schemper M. et al. Treatment of pruritus in chronic liver disease with the 5-hydroxytryptamine receptor type 3 antagonist ondansetron: a randomized, placebo-controlled, double-blind cross-over trial. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1998;10(10):865–870. https://doi.org/10.1097/00042737-199810000-00010.

330. O'Donohue J.W., Pereira S.P., Ashdown A.C., Haigh C.G., Wilkinson J.R., Williams R. A controlled trial of ondansetron in the pruritus of cholestasis. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21(8):1041–1045. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02430.x.

331. Shen N., Pan J., Miao H., Zhang H., Xing L., Yu X. Fibrates for the treatment of pruritus in primary biliary cholangitis: a systematic review and meta-analysis. Ann Palliat Med. 2021;10(7):7697–7705. https://doi.org/10.21037/apm-21-1304.

332. Ghent C.N., Carruthers S.G. Treatment of pruritus in primary biliary cirrhosis with rifampin. Results of a double-blind, crossover, randomized trial. Gastroenterology. 1988;94(2):488–493. https://doi.org/10.1016/0016-5085(88)90442-8.

333. Bachs L., Parés A., Elena M., Piera C., Rodés J. Comparison of rifampicin with phenobarbitone for treatment of pruritus in biliary cirrhosis. Lancet. 1989;1(8638):574–576. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)91608-5.

334. Podesta A., Lopez P., Terg R., Villamil F., Flores D., Mastai R. et al. Treatment of pruritus of primary biliary cirrhosis with rifampin. Dig Dis Sci. 1991;36(2):216–220. https://doi.org/10.1007/BF01300759.

335. Tandon P., Rowe B.H., Vandermeer B., Bain V.G. The efficacy and safety of bile Acid binding agents, opioid antagonists, or rifampin in the treatment of cholestasis-associated pruritus. Am J Gastroenterol. 2007;102(7):1528–1536. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01200.x.

336. Khurana S., Singh P. Rifampin is safe for treatment of pruritus due to chronic cholestasis: a meta-analysis of prospective randomized-controlled trials. Liver Int. 2006;26(8):943–948. https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2006.01326.x.

337. Hofmann A.F. Rifampicin and treatment of cholestatic pruritus. Gut. 2002;51(5):756–757. https://doi.org/10.1136/gut.51.5.756.

338. Wolfhagen F.H., Sternieri E., Hop W.C., Vitale G., Bertolotti M., Van Buuren H.R. Oral naltrexone treatment for cholestatic pruritus: a double-blind, placebo-controlled study. Gastroenterology. 1997;113(4):1264–1269. https://doi.org/10.1053/gast.1997.v113.pm9322521.

339. Terg R., Coronel E., Sordá J., Muñoz A.E., Findor J. Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritus of cholestasis, a crossover, double blind, placebo-controlled study. J Hepatol. 2002;37(6):717–722. https://doi.org/10.1016/s0168-8278(02)00318-5.

340. Browning J., Combes B., Mayo M.J. Long-term efficacy of sertraline as a treatment for cholestatic pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol. 2003;98(12):2736–241. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.08662.x.

341. Mayo M.J., Handem I., Saldana S., Jacobe H., Getachew Y., Rush A.J. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. Hepatology. 2007;45(3):666–674. https://doi.org/10.1002/hep.21553.

342. Стельмах В.В., Коваленко А.Л., Козлов В.К. Эффективность препарата «Ремаксол, раствор для инфузий» в терапии больных с синдромом внутрипеченочного холестаза при хронических диффузных заболеваниях печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;(4):89–98.

343. Lynch E.N., Campani C., Innocenti T., Dragoni G., Biagini M.R., Forte P., Galli A. Understanding fatigue in primary biliary cholangitis: From pathophysiology to treatment perspectives. World J Hepatol. 2022;14(6):1111–1119. https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i6.1111.

344. Бикбулатова Л.Ф., Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р. Шкала оценки усталости (перевод на русский язык), адаптация и оценка психометрических свойств в стационарах клиник неврологии и терапии. Медицинский вестник Башкортостана. 2012;7(1):37–42.

345. Jacoby A., Rannard A., Buck D., Bhala N., Newton J.L., James O.F., Jones D.E. Development, validation, and evaluation of the PBC-40, a disease specific health related quality of life measure for primary biliary cirrhosis. Gut. 2005;54(11):1622–1629. https://doi.org/10.1136/gut.2005.065862.

346. Swain M.G., Jones D.E.J. Fatigue in chronic liver disease: New insights and therapeutic approaches. Liver Int. 2019;39(1):6–19. https://doi.org/10.1111/liv.13919.

347. Freer A., Williams F.R., Durman S., Hayden J., Armstrong M.J., Trivedi P.J. A home-based exercise programme attenuates fatigue in primary biliary cholangitis: Results from the EXCITED clinical trial. JHEP Rep. 2024;6(12):101210. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2024.101210.

348. Jones D.E., Bhala N., Burt J., Goldblatt J., Prince M., Newton J.L. Four year follow up of fatigue in a geographically defined primary biliary cirrhosis patient cohort. Gut. 2006;55(4):536–541. https://doi.org/10.1136/gut.2005.080317.

349. Wunsch E., Kruk B., Snarski E., Basak G., Krawczyk M., Milkiewicz P. Plasmapheresis in the treatment of chronic fatigue in patients with primary biliary cholangitis. Pol Arch Intern Med. 2021;131(2):205–207. https://doi.org/10.20452/pamw.15690.

350. Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.А. Адеметионин в лечении повышенной утомляемости/слабости при заболеваниях печени: систематический обзор.

Терапевтический архив. 2019;91(2):134–142. https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000130.

351. Wunsch E., Raszeja-Wyszomirska J., Barbier O., Milkiewicz M., Krawczyk M., Milkiewicz P. Effect of S-adenosyl-L-methionine on liver biochemistry and quality of life in patients with primary biliary cholangitis treated with ursodeoxycholic acid. A prospective, open label pilot study. J Gastrointestin Liver Dis. 2018;27(3):273–279. https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.273.icz.

352. Fiorelli G. S-adenosylmethioninein the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: A field trial. Curr Ther Res Clin Exp. 1999;(60):335–348.

353. Подымова С.Д., Надинская М.Ю. Оценка эффективности препарата Гептрал у больных хроническими диффузными заболеваниями печени с синдромом внутрипеченочного холестаза. Клиническая медицина. 1998;76(10):45–48.

354. Floreani A., Scaffidi M., Coco B., Giannini E.G., Labanca S., Bonaiuto E. et al. Primary biliary cholangitis: perception and expectation of illness. Dig Liver Dis. 2022;54(9):1230–1233. https://doi.org/10.1016/j.dld.2022.02.006.

355. Daza J., Espinosa-Montagut N., Kautz A., Langenbacher D., Hetjens M., Siegel F. et al. Symptom Reporting in Patients with Primary Biliary Cholangitis: Higher Burden of Symptom Detection Using an Interactive App. Dig Dis. 2025;43(2):170–178. https://doi.org/10.1159/000543229.

356. Li S., Li A., Ruan F., Zhang W., Chen J., Huang C., Jie Y. Evaluation of the Clinical Characteristics of Dry Eye Secondary to Different Types of Liver Diseases. Ophthalmol Ther. 2023;12(5):2493–2503. https://doi.org/10.1007/s40123-023-00747-4.

357. Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с.

358. Mavragani C.P., Moutsopoulos H.M. Conventional therapy of Sjogren’s syndrome. Clin Rev Allergy Immunol. 2007;32(3):284–291. https://doi.org/10.1007/s12016-007-8008-3.

359. Макеева И.М., Дорошина В.Ю., Аракелян М.Г. Ксеростомия и средства, облегчающие ее проявления. Стоматология. 2013;5(3):12–13.

360. Суворова А.А., Батыршин А.Д. Лечение пациентов, страдающих ксеростомией с помощью стимуляторов слюноотделения и заменителей слюны. Молодежный инновационный вестник. 2024;13(S1):509–510.

361. Лебедев М.В., Захарова И.Ю., Керимова К.И. Ксеростомия (синдром сухого рта. Вестник Пензенского государственного университета. 2018;(3):19–22.

362. Васильев Ю.Л., Слюсар О.И., Коломийченко М.Е. Опыт использования зубных паст без лаурилсульфата натрия у пациентов с ксеростомией. Стоматология детского возраста и профилактика. 2015;14(1):62–65.

363. Акулович А.В., Бузова Е.В., Боровская А.Б., Якунина Л.А., Купец Т.В., Мателo С.К. Эффективность применения зубной пасты R.O.C.S. PRO Moisturizing у пациентов с ксеростомией. Клиническая стоматология. 2022;25(2):138–143. https://doi.org/10.37988/1811-153X_2022_2_138.

364. Кулик И.В., Соболева Т.Ю., Хромова Е.А., Гордеева В.А., Евсеева И.К., Гордеева М.В. Эффективность применения зубной пасты на основе ксилита и альгината у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и сахарным диабетом II типа, страдающих ксеростомией. Пародонтология. 2021;26(1):65–71. https://doi.org/10.33925/1683-3759-2021-26-1-65-71.

365. Попова А.Н. Крайнов С.В. Новые подходы к симптоматическому лечению ксеростомии. Colloquium-Journal. 2017;(10):39–41.

366. Godha K., Tucker K.M., Biehl C., Archer D.F., Mirkin S. Human vaginal pH and microbiota: an update. Gynecol Endocrinol. 2018;34(6):451–455. https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1407753.

367. Mang F.W., Michieletti P., O'Rourke K., Cauch-Dudek K., Diamant N., Bookman A., Heathcote J. Primary biliary cirrhosis, sicca complex, and dysphagia. Dysphagia. 1997;12(3):167–170. https://doi.org/10.1007/PL00009532.

368. Wiegand J., Franke A., Müller T., Stein K., Bantel H., Günther R. et al. Sub-optimal therapy of patients with primary biliary cholangitis (PBC) in the real-life stetting of the German PBC cohort. Z Gastroenterol. 2024;62(11):1931–1942. https://doi.org/10.1055/a-2382-7720.

369. Pucker A.D., Ng S.M., Nichols J.J. Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2(2):CD009729. https://doi.org/10.1002/14651858.CD009729.pub2.

370. Tatlipinar S., Akpek E.K. Topical ciclosporin in the treatment of ocular surface disorders. Br J Ophthalmol. 2005;89(10):1363–1367. https://doi.org/10.1136/bjo.2005.070888.

371. Rao A.T., Gupta A., Chauhan T., Basu S., Batra N., Sharma N. et al. Efficacy and safety of 0.05% micellar nano-particulate (MNP) cyclosporine ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe keratoconjunctivitis sicca: a 12-week, multicenter,

randomized, active-controlled trial. BMC Ophthalmol. 2023;23(1):121. https://doi.org/10.1186/s12886-023-02838-z.

372. Vitali C., Minniti A., Pignataro F., Maglione W., Del Papa N. Management of Sjögren's Syndrome: Present Issues and Future Perspectives. Front Med (Lausanne). 2021;8:676885. https://doi.org/10.3389/fmed.2021.676885.

373. Tsifetaki N., Kitsos G., Paschides C.A., Alamanos Y., Eftaxias V., Voulgari P.V. et al. Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjögren's syndrome: a randomised 12 week controlled study. Ann Rheum Dis. 2003;62(12):1204–1207. https://doi.org/10.1136/ard.2002.003889.

374. Jin-Sil P., Sun-Hee H., SeungCheon Y., JeongWon C., Kyung-Ah J., Mi-La C., Sung-Hwan P. Immune modulation by rebamipide in a mouse model of Sjogren's syndrome via T and B cell regulation. Immunol Lett. 2019;214:1–7. https://doi.org/10.1016/j.imlet.2019.07.005.

375. Kohashi M., Ishimaru N., Arakaki R., Hayashi Y. Effective treatment with oral administration of rebamipide in a mouse model of Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum. 2008;58(2):389–400. https://doi.org/10.1002/art.23163.

376. Sugai S., Takahashi H., Ohta S., Nishinarita M., Takei M., Sawada S. et al. Efficacy and safety of rebamipide for the treatment of dry mouth symptoms in patients with Sjögren's syndrome: a double-blind placebo-controlled multicenter trial. Mod Rheumatol. 2009;19(2):114–124. https://doi.org/10.1007/s10165-008-0141-1.

377. Хохлова А.Р., Робакидзе Н.С., Райхельсон К.Л., Клур М.В., Давтян Н.Р. Особенности стоматологического статуса больных с первичным билиарным холангитом. Институт стоматологии. 2025;(1):86–88.

378. Атрушкевич В.Г., Островская Л.Ю., Булкина Н.В. Хронический пародонтит: клинические рекомендации. М.; 2024. Режим доступа: https://e-stomatology.ru/director/protokols/clin_rec_jan2025/025.docx.

379. Блашкова С.Л., Фазылова Ю.В., Атрушкевич В.Г. Простой маргинальный гингивит: клинические рекомендации. М.; 2024. Режим доступа: https://e-stomatology.ru/director/protokols/clin_rec_jan2025/020.docx.

380. Лебедев М.В., Захарова И.Ю., Керимова К.И. Ксеростомия (синдром сухого рта // Вестник Пензенского государственного университета. - 2018. - №3 (23). – С.19-22

381. Евсюкова С.А., Шпулина О.А., Копельян Н.Н. Сравнительная эффективность средств стимуляции слюноотделения в норме и при ксеростомии. Архив клинической и экспериментальной медицины. 2022;31(1):74–78.

382. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. J Hepatol. 2019;70(1):172–193. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.024.

383. Levy C., Lindor K.D. Management of osteoporosis, fat-soluble vitamin deficiencies, and hyperlipidemia in primary biliary cirrhosis. Clin Liver Dis. 2003;7(4):901–910. https://doi.org/10.1016/s1089-3261(03)00097-7.

384. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. Проблемы эндокринологии. 2016;62(4):60–84. https://doi.org/10.14341/probl201662460-84.

385. Wang Z., Peng C., Wang P., Sui J., Wang Y., Sun G., Liu M. Serum vitamin D level is related to disease progression in primary biliary cholangitis. Scand J Gastroenterol. 2020;55(11):1333–1340. https://doi.org/10.1080/00365521.2020.1829030.

386. Phillips J.R., Angulo P., Petterson T., Lindor K.D. Fat-soluble vitamin levels in patients with primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol. 2001;96(9):2745–2750. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.04134.x.

387. Guañabens N., Monegal A., Cerdá D., Muxí Á., Gifre L., Peris P., Parés A. Randomized trial comparing monthly ibandronate and weekly alendronate for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2013;58(6):2070–2078. https://doi.org/10.1002/hep.26466.

388. Wolfhagen F.H., van Buuren H.R., den Ouden J.W., Hop W.C., van Leeuwen J.P., Schalm S.W., Pols H.A. Cyclical etidronate in the prevention of bone loss in corticosteroid-treated primary biliary cirrhosis. A prospective, controlled pilot study. J Hepatol. 1997;26(2):325–330. https://doi.org/10.1016/s0168-8278(97)80048-7.

389. Arase Y., Tsuruya K., Hirose S., Ogiwara N., Yokota M., Anzai K. et al. Efficacy and Safety of 3-Year Denosumab Therapy for Osteoporosis in Patients With Autoimmune Liver Diseases. Hepatology. 2020;71(2):757–759. https://doi.org/10.1002/hep.30904.

390. Rudic J.S., Giljaca V., Krstic M.N., Bjelakovic G., Gluud C. Bisphosphonates for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(12):CD009144. https://doi.org/10.1002/14651858.CD009144.pub2.

391. Danford C.J., Ezaz G., Trivedi H.D., Tapper E.B., Bonder A. The Pharmacologic Management of Osteoporosis in Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Densitom. 2020;23(2):223–236. https://doi.org/10.1016/j.jocd.2019.05.003.

392. Guañabens N., Parés A., Monegal A., Peris P., Pons F., Alvarez L. et al. Etidronate versus fluoride for treatment of osteopenia in primary biliary cirrhosis: preliminary results after 2 years. Gastroenterology. 1997;113(1):219–224. https://doi.org/10.1016/s0016-5085(97)70098-2.

393. Musialik J., Petelenz M., Gonciarz Z. Effects of alendronate on bone mass in patients with primary biliary cirrhosis and osteoporosis: preliminary results after one year. Scand J Gastroenterol. 2005;40(7):873–874. https://doi.org/10.1080/00365520510023279.

394. Rudic J.S., Poropat G., Krstic M.N., Bjelakovic G., Gluud C. Hormone replacement for osteoporosis in women with primary biliary cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(12):CD009146. https://doi.org/10.1002/14651858.CD009146.pub2.

395. Floreani A., Cazzagon N., Franceschet I., Canesso F., Salmaso L., Baldo V. Metabolic syndrome associated with primary biliary cirrhosis. J Clin Gastroenterol. 2015;49(1):57–60. https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000029.

396. Abu Rajab M., Kaplan M.M. Statins in primary biliary cirrhosis: are they safe? Dig Dis Sci. 2010;55(7):2086–2088. https://doi.org/10.1007/s10620-009-0988-9.

397. Chalasani N., Bonkovsky H.L., Fontana R., Lee W., Stolz A., Talwalkar J. et al. Features and Outcomes of 899 Patients with Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. Gastroenterology. 2015;148(7):1340–1352.e7. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.03.006.

398. Stojakovic T., Putz-Bankuti C., Fauler G., Scharnagl H., Wagner M., Stadlbauer V. et al. Atorvastatin in patients with primary biliary cirrhosis and incomplete biochemical response to ursodeoxycholic acid. Hepatology. 2007;46(3):776–784. https://doi.org/10.1002/hep.21741.

399. Cash W.J., O'Neill S., O'Donnell M.E., McCance D.R., Young I.S., McEneny J. et al. Randomized controlled trial assessing the effect of simvastatin in primary biliary cirrhosis. Liver Int. 2013;33(8):1166–1174. https://doi.org/10.1111/liv.12191.

400. Kim R.G., Loomba R., Prokop L.J., Singh S. Statin Use and Risk of Cirrhosis and Related Complications in Patients with Chronic Liver Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(10):1521–1530.e8. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.04.039.

401. Mangione C.M., Barry M.J., Nicholson W.K., Cabana M., Chelmow D., Coker T.R. et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2022;328(8):746–753. https://doi.org/10.1001/jama.2022.13044.

402. Yin Q., Li J., Xia Y., Zhang R., Wang J., Lu W. et al. Systematic review and meta-analysis: bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis. Drug Des Devel Ther. 2015;9:5407–5419. https://doi.org/10.2147/DDDT.S92041.

403. Bolier R., de Vries E.S., Parés A., Helder J., Kemper E.M., Zwinderman K. et al. Fibrates for the treatment of cholestatic itch (FITCH): study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2017;18(1):230. https://doi.org/10.1186/s13063-017-1966-8.

404. Nemes K., Åberg F., Gylling H., Isoniemi H. Cholesterol metabolism in cholestatic liver disease and liver transplantation: From molecular mechanisms to clinical implications. World J Hepatol. 2016;8(22):924–932. https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i22.924.

405. Trivedi P.J., Kumagi T., Al-Harthy N., Coltescu C., Ward S., Cheung A., Hirschfield G.M. Good maternal and fetal outcomes for pregnant women with primary biliary cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(7):1179–1185.e1. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.11.030.

406. Floreani A., Infantolino C., Franceschet I., Tene I.M., Cazzagon N., Buja A. et al. Pregnancy and primary biliary cirrhosis: a case-control study. Clin Rev Allergy Immunol. 2015;48(2-3):236–242. https://doi.org/10.1007/s12016-014-8433-z.

407. Efe C., Ozaslan E., Purnak T. Outcome of pregnancy in patients with autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome: a report of two cases. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2011;35(10):687–689. https://doi.org/10.1016/j.clinre.2011.06.003.

408. Efe C., Kahramanoğlu-Aksoy E., Yilmaz B., Ozseker B., Takci S., Roach E.C. et al. Pregnancy in women with primary biliary cirrhosis. Autoimmun Rev. 2014;13(9):931–935. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.05.008.

409. Flemming J.A., Mullin M., Lu J., Sarkar M.A., Djerboua M., Velez M.P. et al. Outcomes of Pregnant Women with Cirrhosis and Their Infants in a Population-Based

Study. Gastroenterology. 2020;159(5):1752–1762.e10. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.07.052.

410. Cauldwell M., Mackie F.L., Steer P.J., Henehghan M.A., Baalman J.H., Brennand J. et al. Pregnancy outcomes in women with primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis: a retrospective cohort study. BJOG. 2020;127(7):876–884. https://doi.org/10.1111/1471-0528.16119.

411. Tran T.T., Ahn J., Reau N.S. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. Am J Gastroenterol. 2016;111(2):176–194. https://doi.org/10.1038/ajg.2015.430.

412. Bacq Y., Sentilhes L., Reyes H.B., Glantz A., Kondrackiene J., Binder T. et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. Gastroenterology. 2012;143(6):1492–1501. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.08.004.

413. Gurung V., Middleton P., Milan S.J., Hague W., Thornton J.G. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(6):CD000493. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000493.pub2.

414. Vítek L., Zelenková M., Brůha R. Safe use of ursodeoxycholic acid in a breast-feeding patient with primary biliary cirrhosis. Dig Liver Dis. 2010;42(12):911–912. https://doi.org/10.1016/j.dld.2010.06.002.

415. Ovadia C., Sajous J., Seed P.T., Patel K., Williamson N.J., Attilakos G. et al. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and individual participant data meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021;6(7):547–558. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00074-1.

416. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of liver diseases in pregnancy. J Hepatol. 2023;79(3):768–828. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.006.

417. Zhang P., Tan Z., Li C., Han Z., Zhou J., Yin Y. The correlation between serum total bile acid and adverse perinatal outcomes in pregnant women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) and non-ICP hypercholanemia of pregnancy. Ann Med. 2024;56(1):2331059. https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2331059.

418. Rudi J., Schönig T., Stremmel W. Therapy with ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis in pregnancy. Z Gastroenterol. 1996;34(3):188–191.

419. De Vries E., Beuers U. Ursodeoxycholic acid in pregnancy? J Hepatol. 2019;71(6):1237–1245. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.020.

420. Ходжаева З.С., Клименченко Н.И., Шмаков Р.Г., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Протопопова Н.В. Внутрипеченочный холестаз при беременности: клинические рекомендации. М.; 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/289_2.

421. Wei Y., Huang Y., Wang X., Zhang L., Zheng K., Yang Y. et al. Postpartum may be a risk factor for biochemical flares in patients with primary biliary cholangitis: A single-center experience. Clin Rheumatol. 2025;44(9):3733–3742. https://doi.org/10.1007/s10067-025-07558-x.

422. Holtmeier J., Leuschner M. Ursodeoxycholic acid in early pregnancy in a patient with Primary Biliary Cirrhosis. Gastroenterol Hepatol. 2001;(3):1172–1176.

423. Poupon R., Chrétien Y., Chazouillères O., Poupon R.E. Pregnancy in women with ursodeoxycholic acid-treated primary biliary cirrhosis. J Hepatol. 2005;42(3):418–419. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.08.029.

424. Geenes V., Chambers J., Khurana R., Shemer E.W., Sia W., Mandair D. et alRifampicin in the treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015;189:59–63. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.03.020.

425. Alallam A, Barth D, Heathcote EJ. Role of plasmapheresis in the treatment of severe pruritus in pregnant patients with primary biliary cirrhosis: case reports. Can J Gastroenterol. 2008;22(5):505–507. https://doi.org/10.1155/2008/969826.

426. Heerkens M., Dedden S., Scheepers H., Van Paassen P., Masclee A., de Die-Smulders C. et al. Effect of Plasmapheresis on Cholestatic Pruritus and Autotaxin Activity During Pregnancy. Hepatology. 2019;69(6):2707–2710. https://doi.org/10.1002/hep.30496.

427. Zakharia K, Robles J, Rasor M, He X., Altamimi B.A., Murali A., Sanchez A.J. Primary biliary cholangitis (PBC): any differences between males and females? Am J Gastroenterol. 2019;114(1):S1543–S1543. https://doi.org/10.14309/01.ajg.0000600704.10755.67.

428. Natarajan Y., Tansel A., Patel P., Emologu K., Shukla R., Qureshi Z. et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2021;66(7):2439–2451. https://doi.org/10.1007/s10620-020-06498-7.

429. John B.V., Khakoo N.S., Schwartz K.B., Aitchenson G., Levy C., Dahman B. et al. Ursodeoxycholic Acid Response Is Associated With Reduced Mortality in Primary

Biliary Cholangitis With Compensated Cirrhosis. Am J Gastroenterol. 2021;116(9):1913–1923. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001280.

430. Lv T., Yu H., Han X., Wee A., Liu J., Li M. et al. Histopathological Features Predicting Long-term Clinical Outcomes in Patients with Vanishing Bile Duct Syndrome. J Clin Transl Hepatol. 2023;11(5):1161–1169. https://doi.org/10.14218/JCTH.2022.00039.

431. Yu H., Lv T., Li S., Chen S., Li M., Liu J. et al. Clinicopathologic Features of a Rare and Underrecognized Variant of Early-stage Primary Biliary Cholangitis with Ductopenia. Am J Surg Pathol. 2025;49(3):265–272. https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000002343.

432. Nakanuma Y., Tsuneyama K., Harada K. Pathology and pathogenesis of intrahepatic bile duct loss. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2001;8(4):303–315. https://doi.org/10.1007/s005340170002.

433. Hercun J., Noureddin M., Noureddin N., Eccleston J., Woolridge D., Liang T.J. et al. Longitudinal Assessment of Bile Duct Loss in Primary Biliary Cholangitis. Am J Gastroenterol. 2022;117(12):2075–2078. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001985.

434. Vleggaar F.P., van Buuren H.R., Zondervan P.E., ten Kate F.J., Hop W.C. Jaundice in non-cirrhotic primary biliary cirrhosis: the premature ductopenic variant. Gut. 2001;49(2):276–281. https://doi.org/10.1136/gut.49.2.276.

435. Zheng L., Tian S., Yang C., Li B., Jia G., Liu Y. et al. Hypercholesterolemia Is Associated With Dysregulation of Lipid Metabolism and Poor Prognosis in Primary Biliary Cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22(6):1265–1274.e19. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.01.039.

436. Walker D.I., Juran B.D., Cheung A.C., Schlicht E.M., Liang Y., Niedzwiecki M. et al. High-Resolution Exposomics and Metabolomics Reveals Specific Associations in Cholestatic Liver Diseases. Hepatol Commun. 2022;6(5):965–979. https://doi.org/10.1002/hep4.1871.

437. Warnes T., Roberts S., Smith A., Haboubi N., McMahon R.F. Liver biopsy in primary biliary cholangitis: is sinusoidal fibrosis the missing key? J Clin Pathol. 2019;72(10):669–676. https://doi.org/10.1136/jclinpath-2019-205958.

438. Hofer B.S., Burghart L., Halilbasic E., Simbrunner B., Petrenko O., Mandorfer M. et al. Evaluation of potential hepatic recompensation criteria in patients with PBC and

decompensated cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther. 2024;59(8):962–972. https://doi.org/10.1111/apt.17908.

439. Государственный реестр лекарственных средств. МНН урсодезоксихолевая кислота. Режим доступа: https://grls.pharm-portal.ru/grls?filters%5Binn%5D%5Binns%5D%5B0%5D%5Bid%5D=c3dc1edb-eb61-474b-af1d-5d577a20d245.

440. Horwich B.H., Han H. Diagnosis and Treatment of Primary Biliary Cholangitis: A Patient-Friendly Summary of the 2018 AASLD Practice Guidance. Clin Liver Dis (Hoboken). 2021;18(5):255–259. https://doi.org/10.1002/cld.1158.

441. Buechter M., Manka P., Bulut K., Gerken G., Kahraman A. Obeticholic Acid Improves Cholestasis, Liver Fibrosis, and Liver Function in Patients with Primary Biliary Cholangitis with Inadequate Response to Ursodeoxycholic Acid. J Pers Med. 2025;15(3):79. https://doi.org/10.3390/jpm15030079.

442. Eaton J.E., Vuppalanchi R., Reddy R., Sathapathy S., Ali B., Kamath P.S. Liver Injury in Patients With Cholestatic Liver Disease Treated With Obeticholic Acid. Hepatology. 2020;71(4):1511–1514. https://doi.org/10.1002/hep.31017.

443. John B.V., Schwartz K., Levy C., Dahman B., Deng Y., Martin P. et al. Impact of Obeticholic acid Exposure on Decompensation and Mortality in Primary Biliary Cholangitis and Cirrhosis. Hepatol Commun. 2021;5(8):1426–1436. https://doi.org/10.1002/hep4.1720.

444. Tan A.C., Mulder C.J. Increased survival in advanced primary biliary cirrhosis patients with regular albumin infusions? Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999;11(8):927–930. https://doi.org/10.1097/00042737-199908000-00021.

445. Romanelli R.G., La Villa G., Barletta G., Vizzutti F., Lanini F., Arena U. et al. Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial. World J Gastroenterol. 2006;12(9):1403–1407. https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i9.1403.

446. Ozaslan E., Efe C., Heurgué-Berlot A., Kav T., Masi C., Purnak T. et al. Factors associated with response to therapy and outcome of patients with primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(5):863–869. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.09.021.

447. Gomez E., Garcia Buey L., Molina E., Casado M., Conde I., Berenguer M. et al. Effectiveness and safety of obeticholic acid in a Southern European multicentre cohort of

patients with primary biliary cholangitis and suboptimal response to ursodeoxycholic acid. Aliment Pharmacol Ther. 2021;53(4):519–530. https://doi.org/10.1111/apt.16181.

448. Freedman B.L., Danford C.J., Patwardhan V., Bonder A. Treatment of Overlap Syndromes in Autoimmune Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2020;9(5):1449. https://doi.org/10.3390/jcm9051449.

449. Lohse A.W., zum Büschenfelde K.H., Franz B., Kanzler S., Gerken G., Dienes H.P. Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatitic form of PBC in genetically susceptible individuals. Hepatology. 1999;29(4):1078–1084. https://doi.org/10.1002/hep.510290409.

450. Joshi S., Cauch-Dudek K., Wanless I.R., Lindor K.D., Jorgensen R., Batts K., Heathcote E.J. Primary biliary cirrhosis with additional features of autoimmune hepatitis: response to therapy with ursodeoxycholic acid. Hepatology. 2002;35(2):409–413. https://doi.org/10.1053/jhep.2002.30902.

451. Chazouillères O., Wendum D., Serfaty L., Rosmorduc O., Poupon R. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. J Hepatol. 2006;44(2):400–406. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.017.

452. Rust C., Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. World J Gastroenterol. 2008;14(21):3368–3373. https://doi.org/10.3748/wjg.14.3368.

453. Wang G., Tanaka A., Zhao H., Jia J., Ma X., Harada K. et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with autoimmune hepatitis. Hepatol Int. 2021;15(2):223–257. https://doi.org/10.1007/s12072-021-10170-1.

454. Chen S., Li M.Q., Duan W.J., Li B.E., Li S.X., Lv T.T. et al. Concomitant extrahepatic autoimmune diseases do not compromise the long-term outcomes of primary biliary cholangitis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2022;21(6):577–582. https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2022.05.009.

455. Iwakiri Y., Trebicka J. Portal hypertension in cirrhosis: Pathophysiological mechanisms and therapy. JHEP Rep. 2021;3(4):100316. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100316.

456. Trebicka J., Reiberger T., Laleman W. Gut-Liver Axis Links Portal Hypertension to Acute-on-Chronic Liver Failure. Visc Med. 2018;34(4):270–275. https://doi.org/10.1159/000490262.

457. Turco L., Garcia-Tsao G. Portal Hypertension: Pathogenesis and Diagnosis. Clin Liver Dis. 2019;23(4):573–587. https://doi.org/10.1016/j.cld.2019.07.007.

458. Warnes T.W., Roberts S.A., Smith A., Cope V.M., Vales P., Haboubi N.Y., McMahon R.F. Portal hypertension in primary biliary cholangitis: prevalence, natural history and histological correlates. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2021;33(12):1595–1602. https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002033.

459. De Franchis R., Bosch J., Garcia-Tsao G., Reiberger T., Ripoll C. Baveno VII — Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol. 2022;76(4):959–974. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022.

460. Zhang Y., Lai H., Chen J., Lai R., Lin X., Lin S. et al. Clinically significant portal hypertension in patients with primary biliary cholangitis: Clinicopathological features and prognostic value. Ann Hepatol. 2025;30(1):101577. https://doi.org/10.1016/j.aohep.2024.101577.

461. Malkani K.V., Jesudian A.B., Luo J.J., Schonfeld E.A. Noncirrhotic portal hypertension in primary biliary cholangitis with coexisting CREST syndrome. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2023;47(5):102114. https://doi.org/10.1016/j.clinre.2023.102114.

462. Kawata K., Joshita S., Shimoda S., Yamashita Y., Yamashita M., Kitsugi K. et al. The ursodeoxycholic acid response score predicts pathological features in primary biliary cholangitis. Hepatol Res. 2021;51(1):80–89. https://doi.org/10.1111/hepr.13584.

463. Huet P.M., Vincent C., Deslaurier J., Coté J., Matsutami S., Boileau R., Huet-van Kerckvoorde J. Portal hypertension and primary biliary cirrhosis: effect of long-term ursodeoxycholic acid treatment. Gastroenterology. 2008;135(5):1552–1560. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.07.019.

464. Albillos A., Bañares R., González M., Catalina M.V., Molinero L.M. A meta-analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascites. J Hepatol. 2005;43(6):990–996. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.06.005.

465. Bai M., Qi X.S., Yang Z.P., Yang M., Fan D.M., Han G.H. TIPS improves liver transplantation-free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: an updated meta-analysis. World J Gastroenterol. 2014;20(10):2704–2714. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i10.2704.

466. Chen R.P., Zhu Ge X.J., Huang Z.M., Ye X.H., Hu C.Y., Lu G.R. et al. Prophylactic use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt aids in the treatment of refractory

ascites: metaregression and trial sequential meta-analysis. J Clin Gastroenterol. 2014;48(3):290–299. https://doi.org/10.1097/mcg.0b013e3182a115e9.

467. García-Pagán J.C., Saffo S., Mandorfer M., Garcia-Tsao G. Where does TIPS fit in the management of patients with cirrhosis? JHEP Rep. 2020;2(4):100122. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100122.

468. Mendizabal M., Cançado G.G.L., Albillos A. Evolving portal hypertension through Baveno VII recommendations. Ann Hepatol. 2024;29(1):101180. https://doi.org/10.1016/j.aohep.2023.101180.

469. Tsugawa K., Hashizume M., Migou S., Kishihara F., Kawanaka H., Tomikawa M. et al. Endoscopic ligation of oesophageal varices compared with injection sclerotherapy in primary biliary cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000;12(10):1111–1115. https://doi.org/10.1097/00042737-200012100-00007.

470. Tong Y.R., Yin X.C., Zhang W., Sun C., Zhang M., Zhuge Y. Efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in treatment of primary biliary cholangitis with portal hypertension. J Clin Hepatol. 2023;39(2):333–338. https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2023.02.012.

471. Tevethia H.V., Pande A., Vijayaraghavan R., Kumar G., Sarin S.K. Combination of carvedilol with variceal band ligation in prevention of first variceal bleed in Child-Turcotte-Pugh B and C cirrhosis with high-risk oesophageal varices: the 'CAVARLY TRIAL'. Gut. 2024;73(11):1844–1853. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-331181.

472. Chascsa D.M.H., Lindor K.D. Emerging therapies for PBC. J Gastroenterol. 2020;55(3):261–272. https://doi.org/10.1007/s00535-020-01664-0.

473. Kashyap R., Safadjou S., Chen R., Mantry P., Sharma R., Patil V. et al. Living donor and deceased donor liver transplantation for autoimmune and cholestatic liver diseases--an analysis of the UNOS database. J Gastrointest Surg. 2010;14(9):1362–1369. https://doi.org/10.1007/s11605-010-1256-1.

474. Neuberger J., Portmann B., Macdougall B.R., Calne R.Y., Williams R. Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. N Engl J Med. 1982;306(1):1–4. https://doi.org/10.1056/NEJM198201073060101.

475. Medina-Morales E., Ismail M., Barba Bernal R., Abboud Y., Sierra L., Marenco-Flores A. et al. Two Decades of Liver Transplants for Primary Biliary Cholangitis: A Comparative Study of Living Donors vs. Deceased Donor Liver Transplantations. J Clin Med. 2023;12(20):6536. https://doi.org/10.3390/jcm12206536.

476. Сюткин В.Е., Салиенко А.А., Олисов О.Д., Новрузбеков М.С. Возврат аутоиммунных болезней после трансплантации печени. Трансплантология. 2022;14(4):421–431. https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-4-421-431.

477. Aguilar M.T., Carey E.J. Current Status of Liver Transplantation for Primary Biliary Cholangitis. Clin Liver Dis. 2018;22(3):613–624. https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.03.011.

478. Nevens F. PBC-transplantation and disease recurrence. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2018;34-35:107–111. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2018.09.001.

479. Montano-Loza A.J., Hansen B.E., Corpechot C., Roccarina D., Thorburn D., Trivedi P. et al. Factors Associated With Recurrence of Primary Biliary Cholangitis After Liver Transplantation and Effects on Graft and Patient Survival. Gastroenterology. 2019;156(1):96–107.e1. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.10.001.

480. Carrion A.F., Bhamidimarri K.R. Liver transplant for cholestatic liver diseases. Clin Liver Dis. 2013;17(2):345–359. https://doi.org/10.1016/j.cld.2012.12.005.

481. Manousou P., Arvaniti V., Tsochatzis E., Isgro G., Jones K., Shirling G. et al. Primary biliary cirrhosis after liver transplantation: influence of immunosuppression and human leukocyte antigen locus disparity. Liver Transpl. 2010;16(1):64–73. https://doi.org/10.1002/lt.21960.

482. Rowe I.A., Webb K., Gunson B.K., Mehta N., Haque S., Neuberger J. The impact of disease recurrence on graft survival following liver transplantation: a single centre experience. Transpl Int. 2008;21(5):459–465. https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2007.00628.x.

483. Kogiso T., Egawa H., Teramukai S., Taniai M., Hashimoto E., Tokushige K. et al. Risk factors for recurrence of primary biliary cholangitis after liver transplantation in female patients: A Japanese multicenter retrospective study. Hepatol Commun. 2017;1(5):394–405. https://doi.org/10.1002/hep4.1037.

484. Carbone M., Mells G.F., Alexander G.J., Westbrook R.H., Heneghan M.A., Sandford R.N., Neuberger J.M. Calcineurin inhibitors and the IL12A locus influence risk of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. Am J Transplant. 2013;13(4):1110–1111. https://doi.org/10.1111/ajt.12132.

485. Levy C. Primary Biliary Cholangitis Guidance Update: Implications for Liver Transplantation. Liver Transpl. 2018;24(11):1508–1511. https://doi.org/10.1002/lt.25321.

486. Martin E.F. Liver Transplantation for Primary Biliary Cholangitis. Clin Liver Dis. 2022;26(4):765–781. https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.06.014.

487. Ильинский И.М., Цирульникова О.М. Трансплантация печени пациентам с первичным билиарным холангитом (обзор литературы). Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2022;24(1):15–22. https://doi.org/10.15825/1995-1191-2022-1-15-22.

488. Khungar V., Goldberg D.S. Liver Transplantation for Cholestatic Liver Diseases in Adults. Clin Liver Dis. 2016;20(1):191–203. https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.08.011.

489. Lee J., Belanger A., Doucette J.T., Stanca C., Friedman S., Bach N. Transplantation trends in primary biliary cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(11):1313–1315. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.07.015.

490. Mijic M., Saric I., Delija B., Lalovac M., Sobocan N., Radetic E. et al. Pretransplant Evaluation and Liver Transplantation Outcome in PBC Patients. Can J Gastroenterol Hepatol. 2022:7831165. https://doi.org/10.1155/2022/7831165.

491. Harms M.H., Lammers W.J., Thorburn D., Corpechot C., Invernizzi P., Janssen H.L.A. et al. Major Hepatic Complications in Ursodeoxycholic Acid-Treated Patients With Primary Biliary Cholangitis: Risk Factors and Time Trends in Incidence and Outcome. Am J Gastroenterol. 2018;113(2):254–264. https://doi.org/10.1038/ajg.2017.440.

492. Zhou K., Dodge J.L., Xu E., Emamaullee J., Kahn J.A. Excess liver transplant waitlist mortality for patients with primary biliary cholangitis under MELD-Na allocation. Clin Transplant. 2022;36(2):e14527. https://doi.org/10.1111/ctr.14527.

493. Goyes D., Barba R., Medina-Morales E., Saberi B., Patwardhan V., Bonder A. Waitlist mortality in patients with autoimmune liver diseases. Ann Hepatol. 2022;27(6):100742. https://doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100742.

494. Wiesner R., Edwards E., Freeman R., Harper A., Kim R., Kamath P. et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology. 2003;124(1):91–96. https://doi.org/10.1053/gast.2003.50016.

495. Habib S., Berk B., Chang C.C., Demetris A.J., Fontes P., Dvorchik I. et al. MELD and prediction of post-liver transplantation survival. Liver Transpl. 2006;12(3):440–447. https://doi.org/10.1002/lt.20721.

496. Machicao V.I. Model for End-Stage Liver Disease-Sodium Score: The Evolution in the Prioritization of Liver Transplantation. Clin Liver Dis. 2017;21(2):275–87. https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.12.014.

497. Lim J., Kim J.H., Lee A., Han J.W., Lee S.K., Yang H. et al. Predicting Mortality and Cirrhosis-Related Complications with MELD3.0: A Multicenter Cohort Analysis. Gut Liver. 2025;19(3):427–437. https://doi.org/10.5009/gnl240584.

498. Singal A.K., Fang X., Kaif M., Hasanin M., Mcguire B.M., Kuo Y.F., Wiesner R.H. Primary biliary cirrhosis has high wait-list mortality among patients listed for liver transplantation. Transpl Int. 2017;30(5):454–462. https://doi.org/10.1111/tri.12877.

499. Goldberg D.S., Olthoff K.M. Standardizing MELD Exceptions: Current Challenges and Future Directions. Curr Transplant Rep. 2014;1(4):232–237. https://doi.org/10.1007/s40472-014-0027-4.

500. Jacob D.A., Bahra M., Schmidt S.C., Schumacher G., Weimann A., Neuhaus P., Neumann U.P. Mayo risk score for primary biliary cirrhosis: a useful tool for the prediction of course after liver transplantation? Ann Transplant. 2008;13(3):35–42.

501. Grambsch P.M., Dickson E.R., Wiesner R.H., Langworthy A. Application of the Mayo primary biliary cirrhosis survival model to Mayo liver transplant patients. Mayo Clin Proc. 1989;64(6):699–704. https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)65350-6.

502. Фалалеева Н.А., Агабабян Т.А., Болотина Л.В., Бредер В.В., Виршке Э.Р., Дмитриев В.Н. и др. Рак печени (гепатоцеллюлярный). М.; 2025. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/1_4.

503. Guichelaar M.M., Malinchoc M., Sibonga J.D., Clarke B.L., Hay J.E. Bone histomorphometric changes after liver transplantation for chronic cholestatic liver disease. J Bone Miner Res. 2003;18(12):2190–2199. https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.12.2190.

504. Bjøro K., Brandsaeter B., Wiencke K., Bjøro T., Godang K., Bollerslev J., Schrumpf E. Secondary osteoporosis in liver transplant recipients: a longitudinal study in patients with and without cholestatic liver disease. Scand J Gastroenterol. 2003;38(3):320–327.

505. Wah-Suarez M.I., Danford C.J., Patwardhan V.R., Jiang Z.G., Bonder A. Hyperlipidaemia in primary biliary cholangitis: treatment, safety and efficacy. Frontline Gastroenterol. 2019;10(4):401–408. https://doi.org/10.1136/flgastro-2018-101124.

506. Weldemichael W., Zhang D., Jingmei L. Histopathological Evaluation of Recurrent Primary Biliary Cholangitis after Liver Transplantation. JClin Translat Pathol. 2022;(2):91–99. https://doi.org/10.14218/JCTP.2022.00021.

507. Neuberger J. Recurrent primary biliary cirrhosis. Liver Transpl. 2003;9(6):539–546. https://doi.org/10.1053/jlts.2003.50096.

508. Inomata Y, Tanaka K. Pathogenesis and treatment of bile duct loss after liver transplantation. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2001;8(4):316–322. https://doi.org/10.1007/s005340170003.

509. Hubscher S.G., Elias E., Buckels J.A., Mayer A.D., McMaster P., Neuberger J.M. Primary biliary cirrhosis. Histological evidence of disease recurrence after liver transplantation. J Hepatol. 1993;18(2):173–184. https://doi.org/10.1016/s0168-8278(05)80244-2.

510. Li X., Peng J., Ouyang R., Yang Y., Yu C., Lin H. Risk factors for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis. 2021;53(3):309–317. https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.12.005.

511. Pedersen M.R., Greenan G., Arora S., Murali A.R., Mayo M.J. Ursodeoxycholic Acid Decreases Incidence of Primary Biliary Cholangitis and Biliary Complications After Liver Transplantation: A Meta-Analysis. Liver Transpl. 2021;27(6):866–875. https://doi.org/10.1002/lt.25935.

512. Montano-Loza A.J., Ebadi M., Mason A.L. Reply to: "Recurrence of primary biliary cholangitis after liver transplantation: Is Tacrolimus really worse than other drugs?" and "Goodbye for good: stepping away from recurrence". Gastroenterology. 2019:S0016-5085(19)36732-0. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.039.

513. Neuberger J., Gunson B., Hubscher S., Nightingale P. Immunosuppression affects the rate of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. Liver Transpl. 2004;10(4):488–491. https://doi.org/10.1002/lt.20123.

514. Gautam M., Cheruvattath R., Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. Liver Transpl. 2006;12(12):1813–1824. https://doi.org/10.1002/lt.20910.

515. Van Hooff M.C., de Veer R.C., Karam V., Adam R., Taimr P., Polak W.G. et al. Type of calcineurin inhibitor and long-term outcomes following liver transplantation in patients with primary biliary cholangitis — an ELTR study. JHEP Rep. 2024;6(8):101100. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2024.101100.

516. Åberg F., Sallinen V., Tuominen S., Helanterä I., Nordin A. Comparison of cyclosporine and tacrolimus after liver transplantation for primary biliary cholangitis: A propensity score-matched intention-to-treat registry study. Am J Transplant. 2025;25(3):583–593. https://doi.org/10.1016/j.ajt.2024.10.010.

517. Guy J.E., Qian P., Lowell J.A., Peters M.G. Recurrent primary biliary cirrhosis: peritransplant factors and ursodeoxycholic acid treatment post-liver transplant. Liver Transpl. 2005;11(10):1252–1257. https://doi.org/10.1002/lt.20511.

518. Pedersen M. The Possible Effects of Ursodeoxycholic Acid on Recurrent Primary Biliary Cholangitis and Biliary Complications After Liver Transplant. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2021;17(9):439–442.

519. Charatcharoenwitthaya P., Pimentel S., Talwalkar J.A., Enders F.T., Lindor K.D., Krom R.A., Wiesner RH. Long-term survival and impact of ursodeoxycholic acid treatment for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. Liver Transpl. 2007;13(9):1236–1245. https://doi.org/10.1002/lt.21124.

520. Henson J.B., King L.Y. Post-Transplant Management and Complications of Autoimmune Hepatitis, Primary Biliary Cholangitis, and Primary Sclerosing Cholangitis including Disease Recurrence. Clin Liver Dis. 2024;28(1):193–207. https://doi.org/10.1016/j.cld.2023.07.009.

521. Abbas N., Mladenovic R., Lytvyak E., Halliday N., Thorburn D., Chung Y. et al. O39 Second-line treatment in recurrent primary biliary cholangitis after liver transplantation: an international multicentre study. Gut. 2024;73:A23–A23. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-BSG.39.

522. Krawczyk M., Liebe R., Wasilewicz M., Wunsch E., Raszeja-Wyszomirska J., Milkiewicz P. Plasmapheresis exerts a long-lasting antipruritic effect in severe cholestatic itch. Liver Int. 2017;37(5):743–747. https://doi.org/10.1111/liv.13281.

523. Pusl T., Denk G.U., Parhofer K.G., Beuers U. Plasma separation and anion adsorption transiently relieve intractable pruritus in primary biliary cirrhosis. J Hepatol. 2006;45(6):887–891. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.08.008.

524. Kittanamongkolchai W., El-Zoghby Z.M., Eileen Hay J., Wiesner R.H., Kamath P.S., LaRusso N.F. et al. Charcoal hemoperfusion in the treatment of medically refractory pruritus in cholestatic liver disease. Hepatol Int. 2017;11(4):384–389. https://doi.org/10.1007/s12072-016-9775-9.

525. Liu J.P., Gluud L.L., Als-Nielsen B., Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for liver failure. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(1):CD003628. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003628.pub2.

526. Alshamsi F., Alshammari K., Belley-Cote E., Dionne J., Albrahim T., Albudoor B. et al. Extracorporeal liver support in patients with liver failure: a systematic review and

meta-analysis of randomized trials. Intensive Care Med. 2020;46(1):1–16. https://doi.org/10.1007/s00134-019-05783-y.

527. Соколов А.А., Рей С.И., Александрова И.В., Попов А.В., Гендель Л.Л., Губанова С.Н. и др. Сравнение эффектов селективной плазмофильтрации, плазмодиафильтрации с системами MARS и Prometheus при лечении печеночной недостаточности. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020;17(3):3952. https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-3-39-52.

528. Leckie P., Tritto G., Mookerjee R., Davies N., Jones D., Jalan R. 'Out-patient' albumin dialysis for cholestatic patients with intractable pruritus. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35(6):696–704. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.04994.x.

529. Parés A., Herrera M., Avilés J., Sanz M., Mas A. Treatment of resistant pruritus from cholestasis with albumin dialysis: combined analysis of patients from three centers. J Hepatol. 2010;53(2):307–312. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.02.031.

530. Leoni M.C., Amelung L., Lieveld F.I., van den Brink J., de Bruijne J., Arends J.E. et al. Adherence to ursodeoxycholic acid therapy in patients with cholestatic and autoimmune liver disease. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2019;43(1):37–44. https://doi.org/10.1016/j.clinre.2018.08.006.

531. Connelly-Smith L., Alquist C.R., Aqui N.A., Hofmann J.C., Klingel R., Onwuemene O.A. et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice — Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. J Clin Apher. 2023;38(2):77–278. https://doi.org/10.1002/jca.22043.

532. Roberts S.B., Choi W.J., Worobetz L., Vincent C., Flemming J.A., Cheung A. et al. Loss of biochemical response at any time worsens outcomes in UDCA-treated patients with primary biliary cholangitis. JHEP Rep. 2024;6(10):101168. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2024.101168.

533. Vergani D. Towards the serological diagnosis of primary biliary cirrhosis. Liver Int. 2015;35:299–301. https://doi.org/10.1111/liv.12732.

534. Huang P., Hou Y., Zou Y., Ye X., Yu R., Yang S. The Causal Effects of Primary Biliary Cholangitis on Thyroid Dysfunction: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. Front Genet. 2021;12:791778. https://doi.org/10.3389/fgene.2021.791778.

535. Floreani A., Mangini C., Reig A., Franceschet I., Cazzagon N., Perini L. et al. Thyroid Dysfunction in Primary Biliary Cholangitis: A Comparative Study at Two

European Centers. Am J Gastroenterol. 2017;112(1):114–119. https://doi.org/10.1038/ajg.2016.479.

536. Бредер В.В., Алиханов Р.Б., Багненко С.С., Бессонова Е.Н., Исаков В.А., Кудашкин Н.Е. и др. Скрининг и ранняя диагностика гепатоцеллюлярного рака и оптимизация методов диагностической визуализации: обзор литературы и заключение совета экспертов. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(5):16–23. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-5-16-23.

537. Trivedi P.J., Lammers W.J., van Buuren H.R., Parés A., Floreani A. et al. Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: a multicentre international study. Gut. 2016;65(2):321–329. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308351.

538. Corpechot C. Utility of Noninvasive Markers of Fibrosis in Cholestatic Liver Diseases. Clin Liver Dis. 2016;20(1):143–158. https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.08.013.

539. Clark V.C., Dhanasekaran R., Brantly M., Rouhani F., Schreck P., Nelson D.R. Liver test results do not identify liver disease in adults with α(1)-antitrypsin deficiency. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10(11):1278–1283. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.07.007.

540. Kümpers J., Fromme M., Schneider C.V., Trautwein C., Denk H., Hamesch K., Strnad P. Assessment of liver phenotype in adults with severe alpha-1 antitrypsin deficiency (Pi*ZZ genotype). J Hepatol. 2019;71(6):1272–1274. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.011.

541. Hamesch K., Mandorfer M., Pereira V.M., Moeller L.S., Pons M., Dolman G.E. et al. Liver Fibrosis and Metabolic Alterations in Adults With alpha-1-antitrypsin Deficiency Caused by the Pi*ZZ Mutation. Gastroenterology. 2019;157(3):705–719.e18. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.05.013.

542. Patidar Y., Singh J., Chatterjee N., Mukund A., Rastogi A., Kumar G., Sharma M.K. Real-Time Shear Wave Elastography for Determining the Ideal Site of Liver Biopsy in Diffuse Liver Disease. Indian J Radiol Imaging. 2023;34(1):44–53. https://doi.org/10.1055/s-0043-1771529.

543. De Veer R.C., van Hooff M.C., Corpechot C., Thorburn D., Invernizzi P., Lammers W.J. et al. Ursodeoxycholic Acid Treatment-Induced GLOBE Score Changes Are Associated With Liver Transplantation-Free Survival in Patients With Primary Biliary Cholangitis. Am J Gastroenterol. 2023;118(7):1196–1203. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002128.

544. Guo G.Y., Shi Y.Q., Wang L., Ren X., Han Z.Y., Guo C.C. et al. Serum vitamin D level is associated with disease severity and response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42(2):221–230. https://doi.org/10.1111/apt.13244.

545. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И., Дзеранова Л.К., Драпкина О.М. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2021;24(2):4–47. https://doi.org/10.14341/osteo12930.

546. Agmon-Levin N., Kopilov R., Selmi C., Nussinovitch U., Sánchez-Castañón M., López-Hoyos M. et al. Vitamin D in primary biliary cirrhosis, a plausible marker of advanced disease. Immunol Res. 2015;61(1-2):141–146. https://doi.org/10.1007/s12026-014-8594-0.

547. Kaplan M.M., Elta G.H., Furie B., Sadowski J.A., Russell R.M. Fat-soluble vitamin nutriture in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology. 1988;95(3):787–792. https://doi.org/10.1016/s0016-5085(88)80029-5.

548. Zhang Y., Huang C., Meng F., Hu X., Huang X., Chang J. et al. Non-invasive assessment of esophageal and fundic varices in patients with primary biliary cholangitis. Eur Radiol. 2025;35(4):2330–2338. https://doi.org/10.1007/s00330-024-11049-z.

549. Rigamonti C., Cittone M.G., Manfredi G.F., De Benedittis C., Paggi N., Baorda F. et al. Spleen stiffness measurement predicts decompensation and rules out high-risk oesophageal varices in primary biliary cholangitis. JHEP Rep. 2023;6(1):100952. https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100952.

550. Xu H., Wu Z., Feng F., Li Y., Zhang S. Low vitamin D concentrations and BMI are causal factors for primary biliary cholangitis: A mendelian randomization study. Front Immunol. 2022;13:1055953. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1055953.

551. Frith J., Kerr S., Robinson L., Elliott C., Ghazala C., Wilton K. et al. Primary biliary cirrhosis is associated with falls and significant fall related injury. QJM. 2010;103(3):153–161. https://doi.org/10.1093/qjmed/hcp188.

552. Ghifari M.F.A., Himawati Y., Ismail A., Murti B. Meta Analysis: Effects of Smoking, Alcohol Consumption, and Low Physical Activity on Osteoporosis in Adults. J Epidemiol Public Health. 2023;9(1):25–36. https://doi.org/10.26911/jepublichealth.2024.09.01.03.

553. Park J.S., Kang K.C., Park S.J., Kim J.K., Han K., Hong J.Y. The positive impact of smoking cessation on fracture risk in a nationwide cohort study. Sci Rep. 2024;14(1):9892. https://doi.org/10.1038/s41598-024-60301-5.

554. Cheraghi Z., Doosti-Irani A., Almasi-Hashiani A., Baigi V., Mansournia N., Etminan M., Mansournia M.A. The effect of alcohol on osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. Drug Alcohol Depend. 2019;197:197–202. https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.01.025.

555. Kemmler W., Engelke K., von Stengel S. Long-Term Exercise and Bone Mineral Density Changes in Postmenopausal Women — Are There Periods of Reduced Effectiveness? J Bone Miner Res. 2016;31(1):215–222. https://doi.org/10.1002/jbmr.2608.

556. Howe T.E., Shea B., Dawson L.J., Downie F., Murray A., Ross C. et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(7):CD000333. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000333.pub2.

557. Прашнова М.К., Райхельсон К.Л., Иванова О.Е., Назаренко Л.И., Барановский А.Ю. Роль питания в генезе печеночной остеодистрофии при первичном билиарном циррозе клиническая гастроэнтерология. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;120(8):30–33.

558. Rong G., Wang H., Bowlus C.L., Wang C., Lu Y., Zeng Z. et al. Incidence and risk factors for hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis. Clin Rev Allergy Immunol. 2015;48(2-3):132–141. https://doi.org/10.1007/s12016-015-8483-x.

559. Rigopoulou E.I., Dalekos G.N. Current Trends and Characteristics of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Autoimmune Liver Diseases. Cancers (Basel). 2021;13(5):1023. https://doi.org/10.3390/cancers13051023.

560. Ritland S. Exercise and liver disease. Sports Med. 1988;6(2):121–216. https://doi.org/10.2165/00007256-198806020-00006.

561. Chauhan A., Adams D.H. Exercise alters the hepatic immunophenotype to protect against inflammatory liver disease. Hepatology. 2018;67(5):2041–2043. https://doi.org/10.1002/hep.29657.

562. Hallsworth K., Jopson L., Jones D.E., Trenell M.I. Exercise therapy in primary biliary cirrhosis: the importance of moving while sitting on a surgical waiting list-a case study. Frontline Gastroenterol. 2016;7(3):167–169. https://doi.org/10.1136/flgastro-2015-100672.

563. Watt M., Hyde A., Johnson E., Wright G.M., Vander Well S., Sadasivan C. et al. An online mind-body program improves mental health and quality of life in primary biliary cholangitis: A randomized controlled trial. Hepatol Commun. 2023;7(11):e0316. https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000316.

564. Chalifoux S.L., Konyn P.G., Choi G., Saab S. Extrahepatic Manifestations of Primary Biliary Cholangitis. Gut Liver. 2017;11(6):771–780. https://doi.org/10.5009/gnl16365.

565. Jensen A.H., Winther-Sørensen M., Burisch J., Bergquist A., Ytting H., Gluud L.L., Wewer Albrechtsen N.J. Autoimmune liver diseases and diabetes: A propensity score matched analysis and a proportional meta-analysis. Liver Int. 2023;43(11):2479–2491. https://doi.org/10.1111/liv.15720.

566. Smyk D.S., Bogdanos D.P., Mytilinaiou M.G., Burroughs A.K., Rigopoulou E.I. Rheumatoid arthritis and primary biliary cirrhosis: cause, consequence, or coincidence? Arthritis. 2012:391567. https://doi.org/10.1155/2012/391567.

567. Deng X., Li J., Hou S., Ci B., Liu B., Xu K. Prevalence and impact of Sjögren's syndrome in primary biliary cholangitis: a systematic review and meta-analysis. Ann Hepatol. 2022;27(6):100746. https://doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100746.

568. Callichurn K., Cvetkovic L., Therrien A., Vincent C., Hétu P.O., Bouin M. Prevalence of Celiac Disease in Patients with Primary Biliary Cholangitis. J Can Assoc Gastroenterol. 2020;4(1):44–47. https://doi.org/10.1093/jcag/gwz039.

569. Terziroli Beretta-Piccoli B., Guillod C., Marsteller I., Blum R., Mazzucchelli L., Mondino C. et al. Primary Biliary Cholangitis Associated with Skin Disorders: A Case Report and Review of the Literature. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2017;65(4):299–309. https://doi.org/10.1007/s00005-016-0448-0.

570. Ананьева Л.П. Ранняя системная склеродермия — современный алгоритм диагностики (лекция). Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):87–93. https://doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1279.

571. Попкова Т.В., Панафидина Т.А., Герасимова Е.В., Лила А.М. Системная красная волчанка: диагностика, лечение, мониторинг: методические рекомендации (проект). М.; 2022.

572. Shiboski C.H., Shiboski S.C., Seror R., Criswell L.A., Labetoulle M., Lietman T.M. et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven

Methodology Involving Three International Patient Cohorts. Arthritis Rheumatol. 2017;69(1):35–45. https://doi.org/10.1002/art.39859.

573. Райхельсон К.Л., Мительглик У.А., Зубарева А.С., Марченко Н.В., Семенов Н.В., Барановский А.Ю. Принципы и перспективы лечения первичного билиарного цирроза. Экспериментальная и клиническая гастро- энтерология. 2012;(3):90–5.

574. Райхельсон К. Л., Марченко Н. В., Карев В. Е., Барановский А. Ю.. Дифференциальная диагностика аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза и перекрестного синдрома. Доктор.Ру. 2013. № 9 (87) — 61-68

575. Wah-Suarez M.I., Danford C.J., Patwardhan V.R., Jiang Z.G., Bonder A. Hyperlipidaemia in primary biliary cholangitis: treatment, safety and efficacy. Frontline Gastroenterol. 2019;10(4):401-408. doi: 10.1136/flgastro-2018-101124.

576. Ni Y., Guan X., Gao X., Wang Y., Qin D., Shan Z., Wang N. Adverse events of ursodeoxycholic acid: a real-world pharmacovigilance study using FAERS (2004-2023). Front Med (Lausanne). 2025;12:1574308. doi: 10.3389/fmed.2025.1574308.

577. Абдулхаков С.Р., Бордин Д.С., Васнев О.С., Ветшева Н.Н., Зольникова О.Ю., Кучерявый Ю.А., Мехтиев С.Н., Охлобыстин А.В., Парфенчикова Е.В., Райхельсон К.Л., Румянцева Д.Е., Симаненков В.И., Солоницын Е.Г., Широкова Е.Н., Шульпекова Ю.О. Вопросы классификации, диагностики и ведения пациентов с билиарным сладжем и начальной стадией желчнокаменной болезни (обзор литературы и резолюция Совета экспертов). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(5):28-40. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-5-28-40

578. Tomida S., Abei M., Yamaguchi T., Matsuzaki Y., Shoda J., Tanaka N., Osuga T. Long-term ursodeoxycholic acid therapy is associated with reduced risk of biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallbladder stones: a cohort analysis. Hepatology. 1999;30(1):6-13. doi: 10.1002/hep.510300108. PMID: 10385632.

579. Abreu E.S., Fernandes G.P., Lacerda H.C., Reginato P.H., Ferreira Neves H.A., Sanchez Gonzalez C.D. et al. Efficacy and Safety of Obeticholic Acid as Second-Line Therapy in Primary Biliary Cholangitis: Systematic Review and Meta-Analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2025;40(12):2820-2829. doi: 10.1111/jgh.70094.

580. Gómez E., Montero J.L., Molina E., García-Buey L., Casado M., Fuentes J., et al. Longitudinal outcomes of obeticholic acid therapy in ursodiol-nonresponsive primary biliary cholangitis: Stratifying the impact of add-on fibrates in real-world practice. Aliment Pharmacol Ther. 2024;59(12):1604-1615. doi: 10.1111/apt.18004.

581. Giannini E.G., Pasta A., Calabrese F., Labanca S., Marenco S., Pieri G. et al. Second-Line Treatment for Patients With Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review With Network Meta-Analysis. Liver Int. 2025;45(1):e16222. doi: 10.1111/liv.16222.
582. Gerussi A., Sebode M., Nofit E., Stoelinga A., Bernasconi D., Leburgue A. et al. Terminology, diagnosis and management of primary biliary cholangitis - autoimmune hepatitis variant syndrome (PBC-AIH): results from an international Delphi consensus process OC-01. Digestive and Liver Disease 2025: 57 (Suppl.1) S1.
583. Danford C.J., Trivedi H.D., Papamichael K., Tapper E.B., Bonder A. Osteoporosis in primary biliary cholangitis. World J Gastroenterol. 2018;24(31):3513-3520. doi: 10.3748/wjg.v24.i31.3513.
584. Parés A, Guañabens N., Osteoporosis in Primary Biliary Cirrhosis: Pathogenesis and Treatment. Clinics in Liver Disease. 2008;12(2):407-424. doi: 10.1016/j.cld.2008.02.005.
585. Aldzhyan V., Tamamian C., Tabibian J.H. Leveraging telemedicine in gastroenterology and hepatology: a narrative review. Mhealth. 2023;16;9:36. doi: 10.21037/mhealth-23-27.
586. Abedin N., Kilbinger C., Queck A., Weiler N., Pathil A., Mihm U. et al. Telemedicine Hybrid Care Models in Gastroenterology Outpatient Care: Results from a German Tertiary Center. J Clin Med. 2025; 4;14(7):2471. doi: 10.3390/jcm14072471.
587. Dervout C., Boulais N., Barnetche T., Nousbaum J.B., Brenaut E., Misery L. Efficacy of Treatments for Cholestatic Pruritus: A Systemic Review and Meta-analysis. Acta Derm Venereol. 2022;102:adv00653. doi: 10.2340/actadv.v102.310
588. Hu Y., Liu M., Li S., Ji Y., Su Y, Yang J. et al. Co-occurrence of autoimmune liver disease and gallstones: a clinically overlooked phenomenon. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2025;1;37(9):1049-1054. doi: 10.1097/MEG.0000000000002978

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Руководитель рабочей группы:

1. Ивашкин Владимир Трофимович — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.

Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), президент РОПИП, президент РГА. Конфликт интересов отсутствует.

Соруководители рабочей группы:

2. **Драпкина Оксана Михайловна** — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, президент РОПНИЗ, РНМОТ. Конфликт интересов отсутствует.
3. **Лила Александр Михайлович** — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, член Правления и Президиума АРР. Конфликт интересов отсутствует.
4. **Насонов Евгений Львович** — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», президент АРР. Конфликт интересов отсутствует.

Секретариат рабочей группы:

5. **Винницкая Елена Владимировна** — д-р мед. наук, зав. отделом гепатологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». Конфликт интересов отсутствует.
6. **Ивашкин Константин Владимирович** — д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Конфликт интересов отсутствует
7. **Прашнова Мария Константиновна** — канд. мед. наук, доцент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Конфликт интересов отсутствует.
8. **Райхельсон Карина Леонидовна** — д-р мед. наук, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО

«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.

Рабочая группа:

9. **Абдулганиева Диана Ильдаровна** — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.
10. **Абдурахманов Джамал Тинович** — д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Конфликт интересов отсутствует.
11. **Александрова Елена Николаевна** — д-р мед. наук, зав. лабораторией клинической иммунологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». Конфликт интересов отсутствует.
12. **Алиханов Руслан Богданович** — д-р мед. наук, зав. отд. хирургической трансплантологии органов и тканей ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». Конфликт интересов отсутствует.
13. **Бакулин Игорь Геннадьевич** — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.
14. **Буеверов Алексей Олегович** — д-р мед. наук, профессор курса «Гепатология», ведущий научный сотрудник отделения гепатологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». Конфликт интересов отсутствует.
15. **Ветшева Наталья Николаевна** — д-р мед. наук, профессор кафедры ультразвуковой диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, президент общероссийской общественной организации «Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине» (РАСУДМ). Конфликт интересов отсутствует.

16. **Воробьев Сергей Леонидович** — канд. мед. наук, директор Национального центра клинической морфологической диагностики, вице-президент Российского общества онкопатологов. Конфликт интересов отсутствует.
17. **Герасимова Ольга Анатольевна** — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела трансплантации и клеточных технологий, руководитель амбулаторного центра трансплантологии, гепатологии и нефрологии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.
18. Г**речишникова Василиса Романовна** — ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Конфликт интересов отсутствует.
19. **Жаркова Мария Сергеевна** — канд. мед.наук, зав. отд. гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Конфликт интересов отсутствует.
20. **Ильченко Людмила Юрьевна** — д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университета имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.
21. **Кляритская Ирина Львовна** — д-р мед. наук, проф., заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». Конфликт интересов отсутствует.
22. **Карев Вадим Евгеньевич** — д-р мед. наук, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Конфликт интересов отсутствует.
23. **Кравчук Юрий Алексеевич** — д-р мед. наук, профессор 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.

Кирова» Министерства обороны Российской Федерации. Конфликт интересов отсутствует.

24. **Кучерявый Юрий Александрович** — канд. мед. наук, доцент, заведующий гастроэнтерологическим отделением АО «Ильинская больница». Конфликт интересов отсутствует.
25. **Лапин Сергей Владимирович** — канд. мед. наук, зав. лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра Минздрава России по молекулярной медицине, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.
26. **Ливзан Мария Анатольевна** — д-р мед. наук, проф., член-корреспондент РАН, ректор, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, руководитель группы «Наука» научно-образовательного медицинского кластера СФО «Сибирский», главный внештатный специалист-терапевт Минздрава России по СФО. Конфликт интересов отсутствует.
27. **Маевская Марина Викторовна** — д-р мед. наук, проф., консультант ЛДО № 3 Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, вице-президент РОПИП. Конфликт интересов отсутствует.
28. **Марченко Наталья Валерьевна** — канд. мед. наук, врач-гастроэнтеролог ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, доцент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Конфликт интересов отсутствует.
29. **Маслянский Алексей Леонидович** — д-р мед. наук, заведующий НИЛ ревматологии и иммунопатологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», научный консультант ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой. Конфликт интересов отсутствует.

30. **Мехтиев Сабир Насрединович** — д-р мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.
31. **Никитин Игорь Геннадьевич** — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университета имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.
32. **Некрасова Татьяна Петровн**а — канд. мед. наук, доц., ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.
33. **Оковитый Сергей Владимирович** — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» (СПХФУ) Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.
34. **Осипенко Марина Федоровна** — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.
35. **Пазенко Екатерина Владимировна** — канд. мед. наук, науч. сотр. Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», врач-гастроэнтеролог ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.
36. **Сандлер Юлия Григорьевна** — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отдела гепатологии, врач центра диагностики заболеваний печени ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». Конфликт интересов отсутствует.
37. **Сбикина Евгения Сергеевна** — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. центра диагностики заболеваний печени ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». Конфликт интересов отсутствует.
38. **Соколова Ксения Сергеевна** — ассистент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии медицинского института

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», врач-гастроэнтеролог ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.

39. **Сюткин Владимир Евгеньевич** — д-р мед. наук, проф. кафедры хирургии с курсами онкологии, анестезиологии и реаниматологии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства ИППО ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический научный центр им А. И. Бурназяна» ФМБА России, ведущий науч. сотр. отд. трансплантации печени ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента зравоохранения города Москвы». Конфликт интересов отсутствует.
40. **Хайменова Татьяна Юрьевна** — канд. мед. наук, зав. отделением заболеваний печени ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». Конфликт интересов отсутствует.
41. **Хомерики Сергей Германович** — д-р мед. наук, проф., патоморфологическое отделение ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». Конфликт интересов отсутствует.
42. **Хохлова Анна Робертовна** — аспирант ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.
43. **Широкова Елена Николаевна** — д-р мед. наук, проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.
44. **Шептулина Анна Фароковна** — канд. мед. наук, ведущ. науч. сотр., руководитель лаборатории экспериментальной и профилактической гастроэнтерологии Отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

КР по оказанию медицинской помощи пациентам с ПБХ составлены в соответствии с требованиями по разработке КР медицинскими профессиональными некоммерческими организациями части 2 статьи 76 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации» (с изменениями от 28.09.2023).

КР основаны на доказательном клиническом опыте, описывающем действия врача, по диагностике, дифференциальной диагностике, лечению, реабилитации и профилактике ПБХ.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-гастроэнтеролог.

2. Врач-терапевт.

3. Врач общей практики (семейный врач).

4. Врачи других специальностей, занимающиеся диагностикой и ведением пациентов с ПБХ, а также ассоциированными и коморбидными заболеваниями.

Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время рекомендации не заменяют личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей течения ПБХ и мнения пациентов. Настоящие рекомендации учитывают накопленный российский и международный опыт ведения пациентов с ПБХ и базируются на КР крупных гепатологических ассоциаций.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай — контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, и (или) их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество, и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления КР предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным КР, но не чаще 1 раза в 6 мес.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Данные КР разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Федеральный закон Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.10.2017 № 804н (с изменениями от 12.07.2018) «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».

3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 05.03.2020 № 148н «О внесении изменений в раздел II “Номенклатура медицинских услуг” номенклатуры медицинских услуг, утвержденной приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.10.2017 № 804н».

А3.1. Основные препараты для лечения ПБХ

Наименование препарата	Путь введения	Доза	Линия терапии	Соответствие инструкции (ГРЛС)	Показания для применения в соответствии с инструкцией ГРЛС	Основные противопоказания со стороны заболевания печени
Урсодезоксихолевая кислота**	Внутрь	13–15 мг/кг/сут	1-я	Да	ПБХ при отсутствии признаков декомпенсации	Декомпенсированный ЦП
#Фенофибрат**	Внутрь	145 мг/сут	2-я	Нет	—	Декомпенсированный ЦП
Обетихолевая кислота	Внутрь	5–10 мг/сут	3-я	Да	ПБХ при отсутствии признаков	Декомпенсированный ЦП

					декомпенсации	

** Лекарственный препарат, входящий в Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р (ред. от 09.06.2023) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

Применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками), не указанными в инструкции по его применению (off-label), осуществляется согласно Федеральному закону от 21.11.2011 № 323-ФЗ с изменениями.

А3.2. **Гистологические системы оценки**

А3.2.1. **Гистологические стадии ПБХ (по Scheuer P., 1967 и Ludwig J, 1978):**

Стадия	Морфологические особенности
1	Портальное воспаление с цветущим поражением желчных протоков или без него
2	Перипортальное воспаление / интерфейсный гепатит — увеличение размера поражений до перипортальных с пограничным (перипортальным, интерфейсным) гепатитом
3	Мостовидный фиброз
4	Билиарный цирроз

А3.2.2. **Система стадирования ПБХ по Y. Nakanuma et al., 2013**

Активность хронического холангита (CA)	
CA 0 (нет активности)	Нет холангита, легкое повреждение эпителия желчных протоков
CA 1 (слабая активность)	1 желчный проток с явным хроническим холангитом
CA 2 (умеренная активность)	≥2 желчных протоков с явным хроническим холангитом
CA 3 (выраженная активность)	≥1 цветущее поражение протоков

Активность гепатита (НА)	
НА 0 (нет активности)	Нет интерфейсного гепатита и нет лобулярного гепатита, или он минимален
НА 1 (слабая активность)	Интерфейсный гепатит в ≥10 гепатоцитах подряд в 1 портальном тракте и лобулярный гепатит от легкого до умеренного
НА 2 (умеренная активность)	Интерфейсный гепатит в ≥10 гепатоцитах подряд в ≥2 портальных трактах и лобулярный гепатит от легкого до умеренного
НА 3 (выраженная активность)	Интерфейсный гепатит в ≥20 гепатоцитах подряд в ≥1/2 портальных трактах и умеренный лобулярный гепатит или мостовидный/зональный некроз

Фиброз		
Оценка 0	Нет портального фиброза или фиброз ограничен портальным трактом	
Оценка 1	Портальный и перипортальный фиброз ± фиброзные перегородки	
Оценка 2	Мостовой фиброз с вариабельной дольчатой дезорганизацией	
Оценка 3	Цирроз печени	

Потеря желчных протоков (дуктопения)		
Оценка 0	Нет	
Оценка 1	У <1/3 пациентов	
Оценка 2	У 1/3–2/3 пациентов	
Оценка 3	У >2/3 пациентов	

Отложение орсеин-положительных гранул		
Оценка 0	Нет	
Оценка 1	В отдельных перипортальных гепатоцитах в <1/3 портальных трактов	
Оценка 2	В нескольких перипортальных гепатоцитах в 1/3–2/3 портальных трактов	
Оценка 3	Во многих гепатоцитах в >2/3 портальных трактов	

Этап	3 критерия	2 критерия
Стадия 1 (без прогрессирования)	0	0
Стадия 2 (легкое прогрессирование)	1–3	1–2
Стадия 3 (умеренное прогрессирование)	4–6	3–4
Стадия 4(тяжелое прогрессирование)	7–9	5–6

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

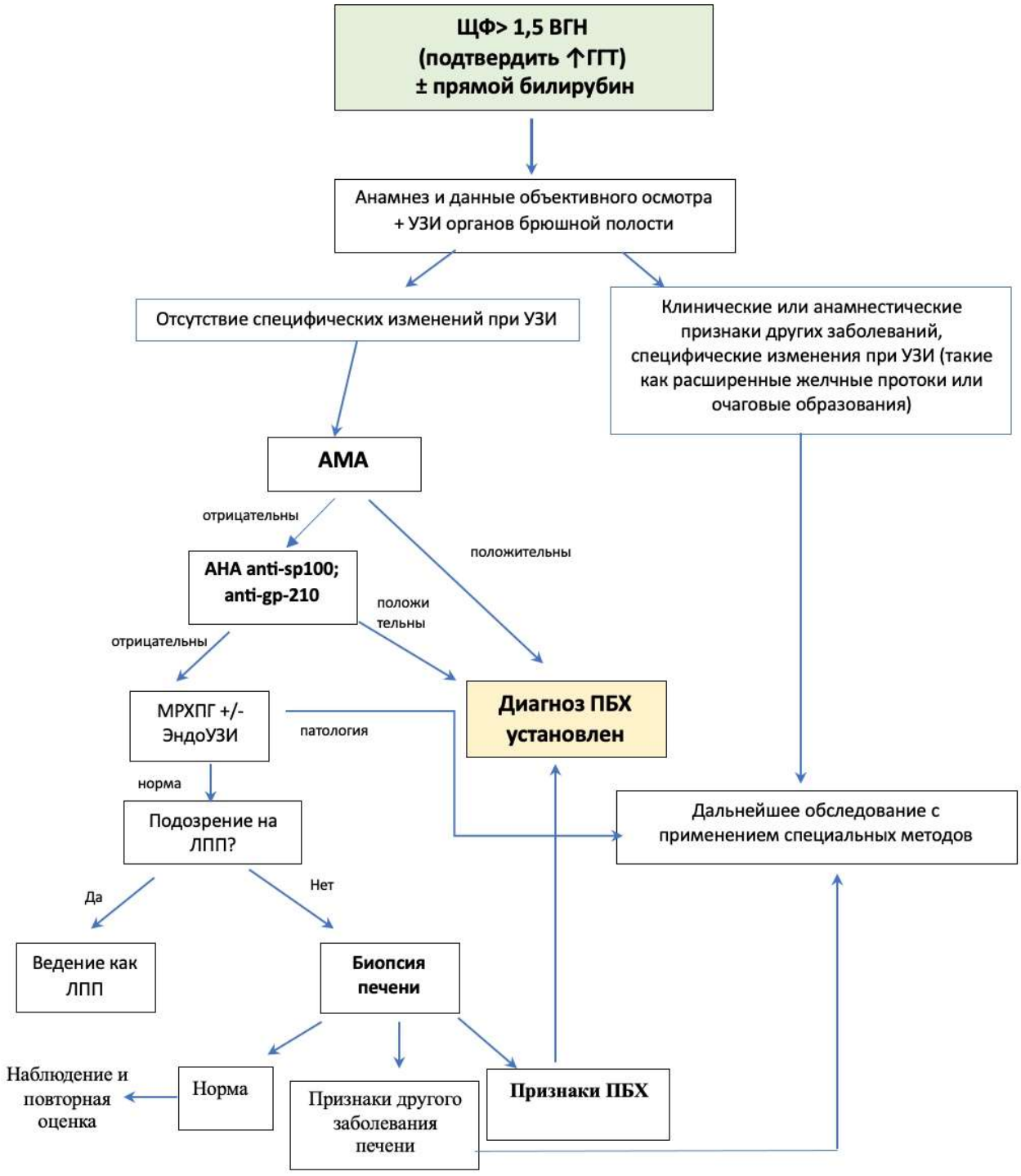

Рисунок Б1. Алгоритм диагностики первичного билиарного холангита

Сокращения:

АМА — антимитохондриальные антитела

АНА — антинуклеарные антитела

anti-sp100 — антинуклеарные антитела к sp100-антигену

anti-gp-210 — антинуклеарные антитела к gp-210-антигену

ВГН — верхняя граница нормы

ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза

ЛПП — лекарственное повреждение печени

МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография

ПБХ — первичный билиарный холангит

ЩФ — щелочная фосфатаза

УДХК** — урсодезоксихолевая кислота

УЗИ — ультразвуковое исследование

ЭндоУЗИ — эндоскопическое ультразвуковое исследование

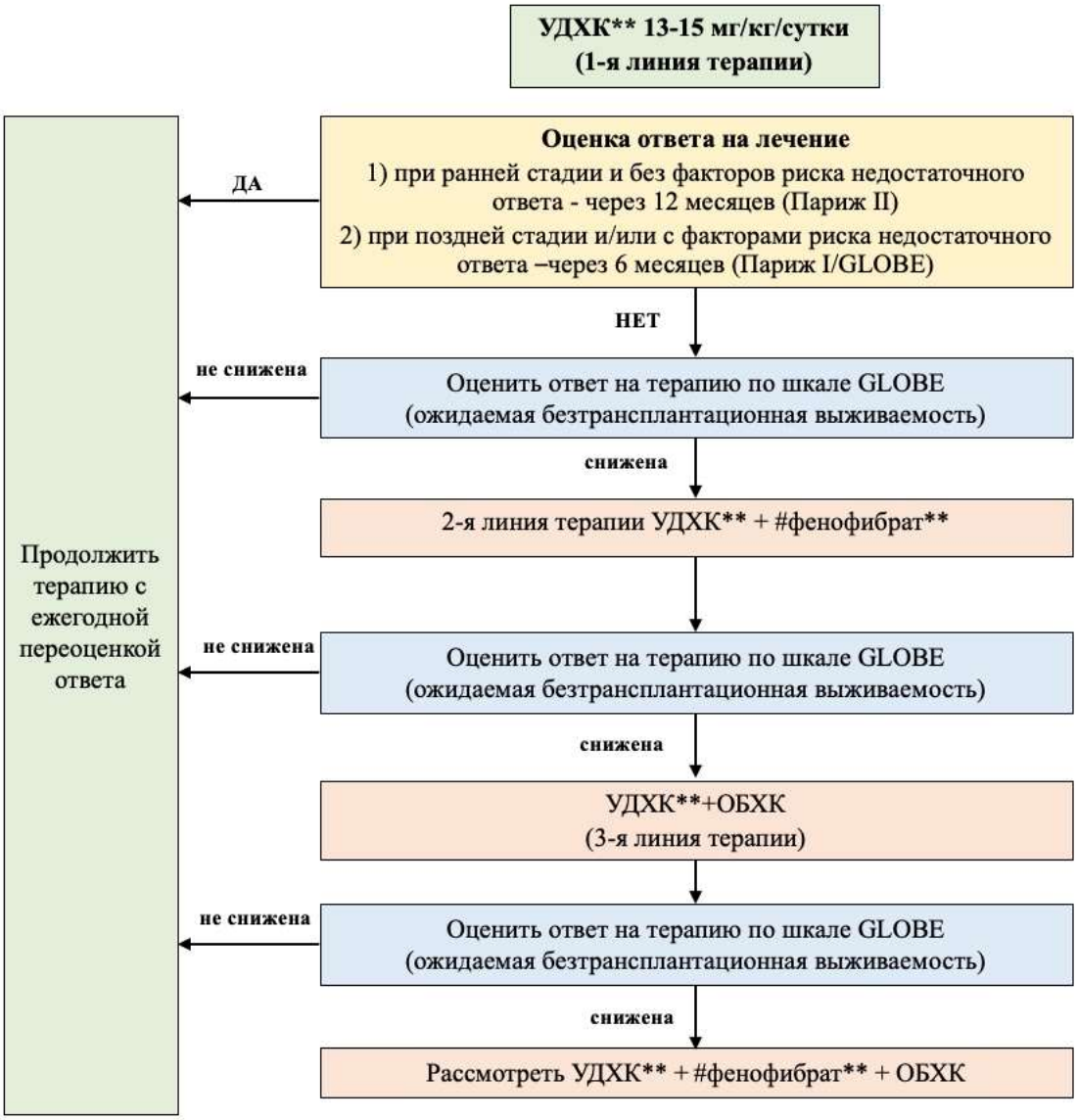

Рисунок Б2. Алгоритм терапии ПБХ

Сокращения: УДХК** — урсодезоксихолевая кислота**, ОБХК — обетихолевая кислота.

Ранняя стадия — отсутствие или незначительный фиброз по данным гистологии (если выполнялась биопсия печени); жесткость печени >9,3 кПа по данным ТЭ; уровень альбумина и билирубина в пределах референтных значений.

Поздняя стадия — мостовидный фиброз или цирроз по данным гистологии (если выполнялась биопсия печени); жесткость печени >9,3 кПа по данным ТЭ; уровень альбумина <НГН и (или) уровень билирубина >ВГН.

Факторы риска недостаточного ответа на терапию УДХК** — молодой возраст; кожный зуд или низкий уровень альбумина или высокие уровни АЛТ, ГГТ и ЩФ до начала лечения; наличие анти-gp210; ПБХ/АИГ; дуктопения при гистологическом исследовании; выраженный фиброз печени (при гистологическом исследовании или по данным ТЭ) и наличие ЦП.

Рисунок Б3. Интерпретация оценки жесткости печени (транзиентная эластометрия при ПБХ)

Сокращения: ВВПЖ — варикозные вены пищевода, желудка.

Примечания:

* − неблагоприятные события: смерть, ТП или включение в лист ожидания ТП, или осложнение ЦП (кровотечение из ВВПЖ, асцит, печеночная энцефалопатия или ГЦР).

** − некровоспалительная активность, венозный застой, внутрипеченочный холестаз и ожирение снижают достоверность измерения жесткости печени.

Линия терапии	Препарат/метод	Доза	Примечания
1-я	**#Фенофибрат****	145–200 мг/сут	—
	нет улучшения		
2-я	**#Рифампицин****	150–300 мг 2 раза в сутки	Начинать с 150 мг 2 раза в сутки, увеличивать дозу постепенно (раз в 2 недели) в зависимости от симптомов и результатов. Регулярный контроль показателе безопасности
	нет улучшения		
3-я	**#Налтрексон****	25–50 мг/сут	Начинать с дозы 12,5 мг/сут
	#Сертралин**	75–100 мг/сут	Начинать с дозы 50 мг/сут
	# Инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота**	Внутривенно капельно по 400,0 мл 1 раз в сутки	1 раз в сутки 11 дней
	нет улучшения		
Резервные методы	**Экстракорпоральные методы** (плазмообмен, альбуминовый диализ). Плазмообмен: удаление 1–1,5 объема циркулирующей плазмы — 3 процедуры в течение 1 или 2 недель, а затем 2–4 раза в месяц для поддержания клинического эффекта		

Рисунок Б4. Алгоритм терапии зуда

Приложение В. Информация для пациента

Уважаемый пациент! Первичный билиарный холангит (ПБХ), ранее известный как первичный билиарный цирроз печени, — это хроническое заболевание печени, возникающее в результате прогрессирующего разрушения желчных протоков внутри печени. Желчь, вырабатываемая печенью, поступает по этим протокам в тонкий кишечник, где способствует усвоению жиров и жирорастворимых витаминов (A, D, E и K). Когда протоки разрушаются, желчь скапливается в печени, вызывая воспаление и образование рубцов (фиброз). В конечном счете это может привести к циррозу печени и связанным с ним осложнениям, поскольку рубцовая ткань замещает здоровую ткань печени, а функция печени все больше нарушается.

Причина заболевания точно неизвестна. Больше всего доказательств связи с проблемами в иммунной системе: наши клетки-защитники иммунной системы начинают воспринимать клетки желчевыводящих протоков как чужеродные и атакуют их, в результате чего происходит воспаление и повреждение желчевыводящих путей. Хотя ПБХ не является полностью наследственным заболеванием, т. е. заболеванием, вызванным определенным генетическим дефектом, который передается от родителей к детям, по-видимому, существует какая-то семейная предрасположенность к развитию заболевания. ПБХ чаще встречается в семьях, где болен данным заболеванием один из членов семьи.

ПБХ без лечения приводит к необратимому повреждению печени. К сожалению, еще не разработано лекарств, которые могли бы полностью излечить данное заболевание. Однако существуют эффективные и относительно безопасные препараты, которые необходимо принимать всю жизнь и периодически оценивать их эффективность, чтобы при необходимости вовремя перейти к следующему варианту терапии.

Основное лекарство для лечения ПБХ — урсодезоксихолевая кислота (УДХК**), которая помогает выводить желчь из печени в тонкий кишечник. При своевременном применении урсодезоксихолевая кислота** может улучшить функцию печени и предотвратить необходимость в пересадке печени или отсрочить ее проведение. Люди с ПБХ должны принимать этот препарат каждый день в течение всей жизни. Урсодезоксихолевая кислота** эффективна более чем у половины пациентов и обычно хорошо переносится.

Другие препараты используются у пациентов, которые недостаточно реагируют на лечение УДХК** и назначаются дополнительно к ней.

Если в результате назначенного лечения при ПБХ достигается хороший эффект (ответ на терапию), то продолжительность жизни становится такой же, как в популяции (т. е. у людей, не имеющих этого заболевания). Но симптомы могут сохраняться.

Наиболее частые и мучительные симптомы при ПБХ — это зуд, утомляемость и сухой синдром.

Существует несколько способов борьбы с зудом. Если у вас зуд, необходимо избегать горячих ванн и душа, после душа смазывать кожу увлажняющими кремами, наносить охлаждающие гели (например, с ментолом) и коротко стричь ногти. Выбирайте одежду из натуральных тканей и следите за тем, чтобы не находиться слишком часто на солнце. Ваш врач может назначить противозудную терапию исходя из индивидуальных особенностей вашего организма и стадии заболевания.

Люди с ПБХ часто чувствуют сильную слабость, утомляемость, усталость. Это не является признаком запущенности заболевания — иногда люди на ранних стадиях чувствуют сильную усталость, в то время как другие, с более продвинутым заболеванием, ее не отмечают. Чтобы справиться с усталостью, необходимо полноценное и сбалансированное питание, адекватные физические упражнения и оптимальный режим сна. Некоторые сопутствующие заболевания (заболевание щитовидной железы, депрессия, анемия и т. д.) также могут проявляться усталостью. Ваш врач определит, насколько расширенное обследование вам необходимо в связи со слабостью и утомляемостью.

От сухости в глазах помогут искусственные слезы, а сухость во рту уменьшают жевательная резинка или леденцы, а также искусственная слюна.

Научно обоснованных данных, свидетельствующих о том, что какая-либо конкретная диета улучшает течение и исход ПБХ, не получено.

Следует избегать употребления биологически активных добавок с иммуностимулирующим эффектом, лекарственных трав, длительной инсоляции, некоторых физиотерапевтических процедур.

Трансплантация печени рассматривается в тех случаях, когда медикаментозное лечение уже не способно в достаточной степени контролировать течение заболевания и произошло серьезное и необратимое повреждение печени (декомпенсированный цирроз печени).

ПБХ не является противопоказанием для беременности, и пациентки с ПБХ обычно не имеют проблем с зачатием ребенка. Риск осложнений со стороны матери и плода несколько повышен по сравнению со здоровыми женщинами, но самопроизвольные выкидыши встречаются лишь у 5% беременных. Пациентки должны продолжать принимать урсодезоксихолевую кислоту во время беременности и грудного вскармливания, это безопасно для будущего ребенка.

Строгое выполнение врачебных рекомендаций и регулярное врачебное наблюдение являются залогом успешного лечения и повышения продолжительности жизни.

Приложение Г1–ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Классификация степени тяжести ЦП по Чайлд — Тюркотт — Пью (Child — Turcotte — Pugh)

Название на русском языке: Классификация степени тяжести цирроза печени по Чайлд — Тюркотт — Пью (Child — Turcotte — Pugh).

Оригинальное название: Child — Turcotte — Pugh (CTP) score.

Источник: Child C.G., Turcotte J.G. Surgery and portal hypertension. Major Probl Clin Surg. 1964;1:1–85; Pugh R.N., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L., Pietroni M.C., Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg. 1973;60(8):646–649. https://doi.org/10.1002/bjs.1800600817; Durand F., Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. J Hepatol. 2005;42(Suppl. 1):S100–S107. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.11.015.

Тип: шкала оценки.

Назначение: оценка прогностического класса цирроза печени.

Содержание (шаблон):

Показатель	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Нет	Небольшой	Умеренный/большой
Энцефалопатия	Нет	Небольшая/умеренная	Умеренная/выраженная
Уровень билирубина (мг/дл)	<2,0	2–3	>3,0

Уровень альбумина (мг/л)	>3,5	2,8–3,5	<2,8
Удлинение ПВ (сек)	1–3	4–6	>6,0

Ключ (интерпретация):

Общее количество баллов	Класс
5–6	A
7–9	B
10–15	C

Пояснения: класс А (хорошо компенсированная функция печени); выживаемость в течение года — около 100%; класс В (выраженные нарушения функции печени); выживаемость в течение года — около 80%; класс С (декомпенсация заболевания и функции печени); выживаемость в течение года — около 45%. При сумме баллов <5 средняя продолжительность жизни пациентов без ТП составляет 6,4 года, а при сумме ≥12 — 2 мес.

Приложение Г2. Парижские критерии АИГ/ПБХ

Источник: Chazouilleres O., Wendum D., Serfaty L., Montembault S., Rosmorduc O., Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. Hepatology. 1998;28(2):296–301. https://doi.org/10.1002/hep.510280203.

Тип: шкала оценки (критерии).

Назначение: диагностика АИГ/ПБХ.

Содержание (шаблон):

Критерии ПБХ при АИГ/ПБХ	Критерии АИГ при АИГ/ПБХ

Активность ЩФ ≥2 ВПН и (или) ГГТ ≥5 ВГН. Наличие АМА. Характерная морфологическая картина: типичные повреждения желчных протоков (цветущие желчные протоки)	Активность сывороточной АЛТ ≥5 ВГН. Уровень сывороточного IgG ≥2 ВГН или наличие АГМА. Гистологическая картина умеренного или тяжелого пограничного гепатита (перипортальные или перисептальные лимфоцитарные ступенчатые некрозы) в биоптате

Ключ (интерпретация): Для постановки диагноза АИГ/ПБХ требуется выявить два из трех критериев АИГ и два из трех критериев ПБХ.

Приложение Г3. MELD (Model for End-Stage Liver Disease)

Model to predict survival in patients with end-stage liver disease (Model for End-Stage Liver Disease, MELD).

Источник: Kamath P.S., Wiesner R.H., Malinchoc M., Kremers W., Therneau T.M., Kosberg C.L. et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology. 2001;33(2):464–470. https://doi.org/10.1053/jhep.2001.22172; Sharma P., Schaubel D.E., Goodrich N.P., Merion R.M. Serum sodium and survival benefit of liver transplantation. Liver Transpl. 2015;21(3):308–313. https://doi.org/10.1002/lt.24063.

Тип: модель оценки.

Назначение: оценка выживаемости при заболевании печени, определение показаний к ТП.

Содержание (шаблон):

MELD = (0,957 * ln (креатинин сыворотки, мг/дл * 88,4[1]) + 0,378 * ln (билирубин сыворотки, мг/дл * 117,104[2]) + 1,120 * ln (МНО) + 0,643) * 10 (при проведении гемодиализа как минимум дважды за последние 7 дней креатинин равняется 4,0 мг/дл)

MELD-Na = MELD (оригинальный) + 1,32 * (137-натрий) — [0,033 * MELD (оригинальный) * (137-натрий сыворотки)]

ln — натуральный логарифм; МНО — международное нормализованное отношение.

[1] коэффициент пересчета креатинина из мг/дл в мкмоль/л.

[2] коэффициент пересчета билирубина из мг/дл в мкмоль/л.

Значения <1 мг/дл (<88,4 мкмоль/л креатинина и <17,104 мкмоль/л билирубина) принимаются равными 1.

Ключ (интерпретация):

Количество баллов по шкале MELD и трехмесячная летальность:
40 и более — летальность 71,3%;
30–39 — летальность 52,6%;
20–29 — летальность 19,6%;
10–19 — летальность 6,0%;
<9 — летальность1,9%.

Приложение Г4. Шкалы оценки ответа на терапию УДХК** у пациентов с ПБХ

Г.4.1. Виды шкал оценки ответа на терапию УДХК** у пациентов с ПБХ

Шкалы	**Время оценки ответа на терапию (месяцы)**	**Оцениваемые параметры**
Дихотомические шкалы		
Париж I	12	ЩФ ≤3,0 ВГН АСТ ≤2,0 ВГН Билирубин ≤ ВГН
Париж II		ЩФ и АСТ ≤1,5 ВГН Билирубин ≤ ВГН
Барселона		Снижение ЩФ >40% или нормализация ЩФ
Роттердам		Нормализация аномального билирубина и (или) альбумина
Майо	6	ЩФ <2 ВГН
Эхиме		Снижение ГГТ ≥70% или нормализация ГГТ
Торонто	24	ЩФ ≤ 1,67 × ВГН
Системы непрерывной оценки		

GLOBE	12	Возраст при начале терапии. Уровень ЩФ, билирубина, альбумина и тромбоцитов через 12 месяцев терапии
UK-PBC		Базовый уровень альбумина и тромбоцитов. Уровень ЩФ, билирубина и АСТ (или АЛТ) через 12 месяцев терапии

Приложение Г4.2. Шкала оценки ответа на лечение при ПБХ «Париж I».

Название на русском языке: Шкала «Париж I».

Оригинальное название: Paris-I.

Источник: Corpechot C., Abenavoli L., Rabahi N., Chrétien Y., Andréani T., Johanet C. et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2008;48(3):871–877. https://doi.org/10.1002/hep.22428.

Тип: шкала оценки (критерии).

Назначение: Оценка ответа на терапию УДХК** у пациентов с ПБЦ.

Содержание (шаблон): ЩФ ≤3,0 ВГН и АСТ ≤2,0 ВГН и билирубин в пределах нормы через 12 месяцев терапии УДХК**.

Ключ (интерпретация): Летальный исход или ТП наблюдались в 2,5 раза чаще у пациентов, у которых через 1 год лечения было выявлено ЩФ >3 ВГН, АСТ >2 ВГН или уровень билирубина в сыворотке крови в пределах нормы.

Приложение Г4.3. Шкала оценки ответа на лечение при ПБХ «Париж II».

Название на русском языке: Шкала «Париж II».

Оригинальное название: Paris-II.

Источник: Corpechot C., Chazouillères O., Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. J Hepatol. 2011;55(6):1361–1367. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.02.031.

Тип: шкала оценки.

Назначение: Оценка ответа на терапию УДХК** у пациентов с ПБЦ.

Содержание (шаблон): ЩФ и АСТ ≤1,5 ВГН и билирубин в пределах нормы через 12 месяцев терапии УДХК**.

Ключ (интерпретация): уровень ЩФ и АСТ ≤1,5 ВГН и билирубина в пределах нормы через 12 месяцев лечения позволяют выявить пациентов с ранней гистологической стадией, которые не нуждаются в назначении 2-й линии терапии ПБХ.

Приложение Г4.4. Шкала оценки ответа на лечение при ПБХ «Барселона».

Название на русском языке: Шкала «Барселона».

Оригинальное название: Barcelona.

Источник: Parés A., Caballería L., Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. Gastroenterology. 2006;130(3):715–720. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.12.029.

Тип: шкала оценки.

Назначение: Оценка ответа на терапию УДХК** у пациентов с ПБЦ.

Содержание (шаблон): Снижение ЩФ >40% или нормализация ЩФ от исходного через 12 месяцев терапии УДХК**.

Ключ (интерпретация): Снижение уровня ЩФ менее чем на 40% от исходного через 12 месяцев лечения позволяет определить пациентов, которым необходимо назначить 2-ю линию терапии ПБХ/

Приложение Г4.5. Шкала оценки ответа на лечение при ПБХ «Роттердам».

Название на русском языке: Шкала «Роттердам».

Оригинальное название: Rotterdam.

Источник: Kuiper E.M., Hansen B.E., de Vries R.A., den Ouden-Muller J.W., van Ditzhuijsen T.J., Haagsma E.B. et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. Gastroenterology. 2009;136(4):1281–1287. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.01.003.

Тип: шкала оценки.

Назначение: Оценка ответа на терапию УДХК** у пациентов с ПБХ.

Содержание (шаблон): Нормализация аномального билирубина и (или) альбумина через 12 месяцев терапии УДХК**.

Ключ (интерпретация): Долгосрочный прогноз, независимо от тяжести заболевания, улучшается, если лечение УДХК** приводит к нормализации ранее аномальных концентраций билирубина и (или) альбумина.

Приложение Г4.6. Шкала оценки ответа на лечение при ПБХ «Мейо».

Название на русском языке: Шкала «Мейо».

Оригинальное название: Mayo.

Источник: Momah N., Silveira M.G., Jorgensen R., Sinakos E., Lindor K.D. Optimizing biochemical markers as endpoints for clinical trials in primary biliary cirrhosis. Liver Int. 2012;32(5):790–795. https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02678.x.

Тип: шкала оценки.

Назначение: Оценка ответа на терапию УДХК** у пациентов с ПБЦ.

Содержание (шаблон): снижение ЩФ <2 ВГН через 6 месяцев терапии УДХК**.

Ключ (интерпретация): Отсутствие снижения уровня ЩФ <2 ВГН через 6 месяцев лечения позволяет определить пациентов, которым необходимо назначить 2-ю линию терапии ПБХ.

Приложение Г4.7. Шкала оценки ответа на лечение при ПБХ «Эхиме».

Название на русском языке: Шкала «Эхиме».

Оригинальное название: Ehime.

Источник: Azemoto N., Abe M., Murata Y., Hiasa Y., Hamada M., Matsuura B., Onji M. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts symptom development in patients with asymptomatic primary biliary cirrhosis. J Gastroenterol. 2009;44(6):630–634. https://doi.org/10.1007/s00535-009-0051-9.

Тип: шкала оценки.

Назначение: Оценка ответа на терапию УДХК** у пациентов с ПБХ.

Содержание (шаблон): Снижение ГГТ ≥70% или нормализация ГГТ через 6 месяцев терапии ПБХ.

Ключ (интерпретация): Уровень ГГТ более 70% от исходного через 6 месяцев лечения позволяет определить пациентов, которым необходимо назначить 2-ю линию терапии ПБХ.

Приложение Г4.8. Шкала оценки ответа на лечение при ПБХ «Торонто».

Название на русском языке: Шкала «Торонто».

Оригинальное название: Toronto.

Источник: Kumagi T., Guindi M., Fischer S.E., Arenovich T., Abdalian R., Coltescu C. et al. Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol. 2010;105(10):2186–2194. https://doi.org/10.1038/ajg.2010.216.

Тип: шкала оценки.

Назначение: Оценка ответа на терапию УДХК** у пациентов с ПБЦ.

Содержание (шаблон): ЩФ ≤1,67 ВГН через 24 месяца терапии УДХК**.

Ключ (интерпретация): Уровень ЩФ >1,67 ВГН через 24 месяца лечения позволяет определить пациентов, которым необходимо назначить 2-ю линию терапии ПБХ.

Приложение Г4.9. Глобальная оценка результатов лечения при ПБХ (GLOBE).

Название на русском языке: Глобальная оценка результатов лечения печени (GLOBE).

Оригинальное название: The GLOBE (The Global Assessment of Liver Outcomes) score for patients with Primary Biliary Cholangitis (PBC).

Источник: Lammers W.J., Hirschfield G.M., Corpechot C., Nevens F., Lindor K.D., Janssen H.L. 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.e4. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.061.

Тип: шкала оценки.

Назначение: для выявления пациентов с высоким риском для более тщательного наблюдения и терапии 2-й линии, а также пациентов с низким риском, которые потенциально могут наблюдаться в рамках первичной медицинской помощи.

Содержание (шаблон): GLOBE score = (0,044378 × возраст на момент начала терапии УДХК** + 0,93982 * ln (кратность билирубина ВГН через 1 год наблюдения)) + (0,335648 × ln (кратность ЩФ ВГН через 1 год наблюдения)) – 2,266708 × кратность альбумина НГН

через 1 год наблюдения – 0,002581 × количество тромбоцитов на 10^9/л через 1 год наблюдения) + 1,216865.

Ключ (интерпретация): Вероятность выживания без ТП через 3, 5, 10 и 15 лет наблюдения вычисляется в процентах и сравнивается со средней выживаемостью популяции, сопоставимой по возрасту и полу. Оценка производится через 1 год терапии УДХК**.

Приложение Г4.10. UK-PBC калькулятор риска

Название на русском языке: Великобританский-ПБХ (UK-PBC) калькулятор шкалы риска.

Оригинальное название: UK-PBC (United Kingdom primary biliary cholangitis) Risk Score Calculator.

Источник: Carbone M., Sharp S.J., Flack S., Paximadas D., Spiess K., Adgey C. 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. https://doi.org/10.1002/hep.28017.

Тип: шкала оценки.

Назначение: для выявления пациентов с высоким риском для более тщательного наблюдения и терапии 2-й линии, а также пациентов с низким риском, которые потенциально могут наблюдаться в рамках первичной медицинской помощи.

Содержание (шаблон): UK-PBC = 1 − базовая функция выживания ^ exp(0.0287854 × [ЩФ исходная и через 12 мес. лечения × ВГН − 1.722136304] − 0.0422873 × [{(АЛТ там, где это было возможно, в противном случае — АСТ, исходный уровень и через 12 мес. лечения × ВГН/10)^−1} − 8.675729006] + 1.4199 × [ln{общий билирубин мес. лечения × ВГН/10} + 2.709607778] − 1.960303 × [альбумин исходный × НГН − 1.17673001] − 0.4161954 × [тромбоциты исходные × НГН − 1.873564875]).

Ключ (интерпретация): для оценки риска (выраженного в процентах) того, что у пациента с ПБХ, получающего лечение УДХК (УДХК**), разовьется печеночная недостаточность, требующая трансплантации печени, в течение 5, 10 или 15 лет с момента постановки диагноза.

Приложение Г4.11. Шкала предполагаемого ответа на УДХК (URS)**

Шкала предполагаемого ответа на УДХК** (URS) ЩФ ≤1,67 ВГН.

Название на русском языке: Шкала предполагаемого ответа на УДХК**.

Оригинальное название: UDCA Response Score (URS).

Источник: Carbone M., Nardi A., Flack S., Carpino G., Varvaropoulou N., Gavrila C. et al. Pretreatment prediction of response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis: development and validation of the UDCA Response Score. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018;3(9):626–634. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30163-8.

Тип: шкала оценки.

Назначение: Оценка ответа на терапию УДХК** у пациентов с ПБЦ.

Содержание (шаблон): ЩФ ≤1,67 ВГН через 12 недель терапии УДХК**.

Ключ (интерпретация): уровень ЩФ >1,67 ВГН через 12 месяцев лечения позволяет определить пациентов, которым необходимо назначить 2-ю линию терапии ПБХ.

Приложение Г5. Шкала «альбумин — билирубин» (ALBI)

Название на русском языке: Шкала «альбумин — билирубин» (ALBI).

Оригинальное название: The albumin-bilirubin (ALBI) score.

Источник: Johnson P.J., Berhane S., Kagebayashi C., Satomura S., Teng M., Reeves H.L. et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. J Clin Oncol. 2015;33(6):550–558. https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.9151.

Тип: шкала оценки.

Назначение: для выявления пациентов с высоким риском для более тщательного наблюдения.

Содержание (шаблон): $0{,}66 \times \log_{10}$ [общий билирубин (мкмоль)] – 0,085 × [альбумин (г/л)]. На основании этого расчета пациенты могут быть разделены на три класса: 1-я степень (≤–2,60), 2-я степень (>–2,60, но ≤–1,39) и 3-я степень (>–1,39).

Ключ (интерпретация): пятилетняя суммарная выживаемость без применения ЛТ у пациентов 1, 2 и 3-й групп по шкале ALBI составила 97,2; 82,4 и 38,8% соответственно.

Приложение Г6. Модель выживаемости Мейо

Название на русском языке: Модель выживаемости Мейо.

Оригинальное название: Mayo primary biliary cirrhosis survival model.

Источник: Dickson E.R., Grambsch P.M., Fleming T.R., Fisher L.D., Langworthy A. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. Hepatology. 1989;10(1):1–7. https://doi.org/10.1002/hep.1840100102.

Тип: шкала оценки.

Назначение: оценка выживаемости, решение вопроса о включении в лист ожидания ТП.
Модель Мейо (R = 0,039 × возраст в годах + 0,871 × ln (билирубин в мг/дл) + 0,859 × отеки – 2,53 × ln (альбумин в мг/дл) + 2,38 × ln (протромбиновое время в секундах)).
Ключ (интерпретация): Критерий внесения в лист ожидания ТП для больных ПБХ по шкале Мейо ≥7,8.

Приложение Г7. Шкала оценки усталости (FAS).

Название на русском языке: Шкала оценки усталости.

Оригинальное название: FATIGUE ASSESSMENT SCALE (FAS).

Назначение: для выявления и оценки симптома слабости/усталости/утомляемости

Содержание (шаблон)

Вопрос	Никогда — всегда				
Меня беспокоит усталость	1	2	3	4	5
Я очень быстро устаю	1	2	3	4	5
Я не делаю много дел в течение дня	1	2	3	4	5
У меня достаточно энергии для повседневной жизни	1 (5)	2 (4)	3 (3)	2 (4)	1 (5)
Я чувствую физическое истощение	1	2	3	4	5

Мне трудно начать что-нибудь делать	1	2	3	4	5
Мне трудно думать четко и ясно	1	2	3	4	5
У меня нет никакого желания что-нибудь делать	1	2	3	4	5
Я чувствую умственное истощение	1	2	3	4	5
Когда я делаю что-нибудь, я могу довольно хорошо сконцентрироваться	1 (5)	2 (4)	3 (3)	2 (4)	1 (5)

Ключ (интерпретация): Результаты опросника подсчитываются суммированием баллов, при этом в п. 4 и 10 баллы начисляются в обратном порядке — от 5 до 1. Значения по опроснику могут колебаться от 10 до 50 баллов. Чем выше балл, тем выше степень усталости. При показателе 22 балла и выше можно говорить о наличии у пациента синдрома патологической усталости