

## Первичный билиарный холангит

Кодирование по  
Международной  
статистической  
классификации болезней и  
проблем, связанных со  
здоровьем: **К 74.3**

Возрастная группа: **Взрослые**

Год утверждения: **202\_\_**

Разработчики клинической рекомендации:

- Российское общество по изучению печени,
- Российская гастроэнтерологическая ассоциация
- Ассоциация ревматологов России
- Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний
- Российское научное медицинское общество терапевтов

## **Оглавление**

Список сокращений

Термины и определения

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 10

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

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

1.6.1. Клинические проявления ПБХ

1.6.2. ПБХ и другие иммуноопосредованные заболевания

1.6.2.1 Вариантные (перекрестные) синдромы ПБХ с АИГ и ПБХ с ПСХ

1.6.2.2 ПБХ и другие иммуноопосредованные заболевания

1.6.3 Особые формы ПБХ

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

2.1 Жалобы и анамнез

2.2 Физикальное обследование

2.3 Лабораторные диагностические исследования

2.3.1. Основные лабораторные исследования

2.3.2 Иммунологическая диагностика

2.4 Инструментальные диагностические исследования

2.5 Морфологическая диагностика

2.6 Критерии установления диагноза

2.6.1 Критерии установления диагноза ПБХ

2.6.2. Диагностика в особых группах

2.6.2.1 Диагностика вариантного ПБХ (ПБХ\АИГ, ПБХ\ПСХ)

2.6.2.2 Диагностика серонегативного ПБХ

2.6.2.3. АМА–позитивность без биохимических изменений

- 2.6.2.4 Диагностика иммуноопосредованных заболеваний, ассоциированных с ПБХ
- 2.6.3. Стратификация риска
- 3. Лечение
  - 3.1 Консервативное лечение
    - 3.1.1. Немедикаментозное лечение
    - 3.1.2. Лекарственное лечение
      - 3.1.2.1. Базисная (болезнь-модифицирующая) терапия
        - 3.1.2.1.1. Терапия 1-ой линии
        - 3.1.2.1.2. Терапия 2-ой линии
        - 3.1.2.1.3. Оценка ответа на терапию
      - 3.1.3. Симптоматическое лечение
        - 3.1.3.1 Лечение кожного зуда
        - 3.1.3.2 Лечение слабости/утомляемости
        - 3.1.3.3 Лечение сухого синдрома
        - 3.1.3.4 Лечение осложнений, связанных с хроническим холестаазом
      - 3.1.4 Консервативная терапия в особых группах
        - 3.1.4.1 Беременность при ПБХ
        - 3.1.4.2 ПБХ у мужчин
        - 3.1.4.3. Лечение при выраженной дуктопении
        - 3.1.4.4 Лечение на стадии цирроза печени
        - 3.1.4.5 Лечение вариантного ПБХ (ПБХ\АИГ, ПБХ\ПСХ)
        - 3.1.4.6 Лечение ПБХ в сочетании с другими иммуноопосредованными заболеваниями
    - 3.2 Хирургическое лечение
      - 3.2.1. Лечение портальной гипертензии
      - 3.2.1. Трансплантация печени
    - 3.3 Иное лечение - экстракорпоральные методы
- 4. Профилактика, диспансерное наблюдение и реабилитация
  - 4.1 Наблюдение
  - 4.2 Профилактика
  - 4.3 Реабилитация
- 5. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/синдрома
  - 5. Организация медицинской помощи
    - 5.1 Показания для плановой госпитализации
    - 5.2 Показания для экстренной госпитализации
    - 5.3. Показания к выписке пациента из стационара

#### 5.4. Иные организационные технологии

Критерии оценки качества медицинской помощи

Список литературы

Состав рабочей группы

Приложения

#### 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

анти-LC-1 — антитела к цитозольному антигену 1-го типа

анти-LC-1 — антитела к цитозольному антигену 1-го типа

анти-LKM-1 — антитела к микросомам печени/почек 1-го типа

анти-SLA/LP — антитела к растворимому антигену печени / печеночно-панкреатическому антигену

АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела

АСТ — аспаратаминотрансфераза

БВ — болезнь Вильсона

ВГВ — вирусный гепатит В

ВГН — верхняя граница нормы

ВГС — вирусный гепатит С

ВОЗ — всемирная организация здравоохранения

ВПАИЗ — внепеченочные аутоиммунные заболевания

ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза

ГЦР — гепатоцеллюлярный рак

ЖКБ — желчнокаменная болезнь

ИБ — иммуноблотинг

ИГА — индекс гистологической активности

ИГХ — иммуногистохимический

ИЛ — интерлейкин

ИСТ — иммуносупрессивная терапия  
ИФА — иммуноферментный анализ  
КИ — клиническое исследование  
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  
МИА — мультиплексный иммунный анализ  
НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени  
НГН - нижняя граница нормы  
нРИФ — непрямая реакция иммунофлюоресценции  
ОБХК — обетихолевая кислота  
ОР — относительный риск  
ОШ — отношение шансов  
ПБХ — первичный билиарный холангит  
ПГ — портальная гипертензия  
ПИ - протромбиновый индекс  
ПСХ — первичный склерозирующий холангит  
ПЭ — печеночная энцефалопатия  
РКИ — рандомизированное клиническое исследование  
ТЭ — транзитная эластометрия  
УДХК — урсодезоксихолевая кислота  
УДД - уровень достоверности доказательств;  
УУР - уровень убедительности рекомендаций;  
УЗИ — ультразвуковое исследование  
ХЛИА — хемилюминисцентный иммунный анализ  
ЦП — цирроз печени  
ЩФ — щелочная фосфатаза  
AASLD — American Association for the Study of Liver Diseases (американская ассоциация по изучению болезней печени)  
АМА М2 – антимитохондриальные антитела М2

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

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 - Международный консенсус по паттернам антинуклеарных антител “International consensus on ANA patterns”

PDH-E2/M2 - E2-субъединица пируватдегидрогеназного комплекса

FRAX - The Fracture Risk Assessment Tool, инструмент оценки риска переломов;

MELD - The Model for End-Stage Liver Disease, модель терминальной стадии заболевания печени.

NK - native killers - естественные киллеры

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

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

TLR – toll like receptors (толл – 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 первичный билиарный холангит (ПБХ)** - заболевание, соответствующее критериям ПБХ при отсутствии в сыворотке крови антимитохондриальных (АМА) антител

**Дуктопения** (или синдром исчезающих желчных протоков) – патологическое состояние, характеризующееся потерей междольковых желчных протоков в 50% и более портальных трактов, подтверждённое 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 (АМА);

**Ответ на терапию** - достижение целевых значений показателей в результате назначения лечения

**Первичный билиарный холангит (ПБХ)** — аутоиммунное холестатическое заболевание печени, которое характеризуется наличием антимитохондриальных антител (АМА) 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 (АМА) 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 [Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DE, Lindor K, et al. Changing nomenclature for PBC: from 'cirrhosis' to 'cholangitis'. J Hepatol 2015;63:1285–1287.], – это аутоиммунное холестатическое заболевание печени, которое характеризуется наличием антимитохондриальных антител (АМА) или специфических антинуклеарных антител, а по данным гистологического исследования – негнойным гранулематозным лимфоцитарным холангитом мелких желчных протоков и дуктопений [EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol 2017;67:145-172.]. ПБХ отличает хроническое прогрессирующее течение с развитием фиброза, а в терминальной стадии цирроза печени и печеночной недостаточности.

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

Этиология и патогенез заболевания расшифрованы не полностью [APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. Hepatology International 2022;16:1-23]. Важную роль играют генетические, эпигенетические, иммунологические факторы, а также факторы внешней среды. [Lleo A, Leung PSC, Hirschfeld GM, et al. The pathogenesis of primary biliary cholangitis: a comprehensive review. Semin Liver Dis. 2020;40:34–48; Gulamhusein AF, Hirschfeld GM. Primary biliary cholangitis: pathogenesis and therapeutic opportunities. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;17:93–110]. На роль генетической предрасположенности указывает тот факт, что у каждого двадцатого 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 [Webb GJ., Hirschfeld GM. Primary biliary cholangitis. In handbook of liver disease, fourth edition, Elsevier, 2018. – 547 p]. Данные об отсутствии развития ПБХ у одного из близнецов, если второй болен, позволяют предположить необходимость запускающего (триггерного) фактора у генетически восприимчивого индивидуума. Такими факторами могут быть курение, воздействие токсинов и инфекционных агентов, способных нарушить иммунологическую толерантность [APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. Hepatology International 2022;16:1-23; Webb GJ., Hirschfeld GM. Primary biliary cholangitis. In handbook of liver disease, fourth edition, Elsevier, 2018. – 547 p]. Микробы могут выступать в качестве перекрестных антигенов и вызывать молекулярную мимикрию, инициируя аутоиммунные реакции против

внутрипеченочных желчных протоков [Lleo A, Leung PSC, Hirschfeld GM, et al. The pathogenesis of primary biliary cholangitis: a comprehensive review. *Semin Liver Dis.* 2020;40:34–48].

Недавно проведенный 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 не в HLA-локусах [Hitomi, Y.; Nakamura, M. The genetics of primary biliary cholangitis: a GWAS and post- GWAS update. *Genes.*2023, 14, 405. <https://doi.org/10.3390 /genes14020405>]. Показано, что у европейцев HLA DRB1\*11 и HLA-DRB1\*13 обладают защитными по отношению к ПБХ свойствами [Gulamhusein AF, Hirschfeld GM. Primary biliary cholangitis: pathogenesis and therapeutic opportunities. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17:93–110].

В патогенез ПБХ вовлечена врожденная иммунная система, что подтверждается наличием гранулематозного воспаления, гиперсекрецией провоспалительных цитокинов и иммуноглобулина М (IgM), повышением содержания НК (native killers - естественных киллеров) и НКТ клеток [Selmi C, Lleo A, Pasini S, et al. Innate immunity and primary biliary cirrhosis. *Curr Mol Med.* 2009;9:45–51]. 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 [Shimoda S, Harada K, Niino H, et al. CX3CL1 (fractalkine): a signpost for biliary inflammation in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2010;51:567–575]. В свою очередь моноциты, активируемые PAMP через toll-подобные рецепторы, участвуют в модуляции или усилении адаптивного клеточного иммунного ответа через секрецию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, -6, -12, фактора некроза опухоли- $\alpha$ ) [Mao TK, Lian ZX, Selmi C, et al. Altered monocyte responses to defined TLR ligands in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2005;42:802–808]. По мере прогрессирования ПБХ аномально накапливающиеся желчные кислоты могут передавать сигналы через различные ядерные рецепторы, регулируя тем самым иммунные реакции [APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Hepatology International* 2022;16:1-23].

Адаптивный иммунитет также участвует в патогенезе ПБХ, на это указывает наличие в высокой концентрации антимитохондриальных антител и увеличение числа антиген специфичных CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток. CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты доминируют в лимфоцитарном инфильтрате ткани печени при ПБХ. Они экспрессируют FAS-лиганд и секретируют перфорины, что ведет к апоптозу билиарного эпителия [Tsuda M, Ambrosini YM, Zhang W, 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;54:1293–1302]. 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 антиген презентующие клетки. Взаимодействие билиарного эпителия и Т-клеток может приводить к повреждению и потере желчных протоков - ключевой характеристике прогрессирования заболевания [Hirschfeld GM, Gershwin ME. The immunobiology and pathophysiology of primary biliary cirrhosis. *Annu Rev Pathol.* 2013;8:303–330]. Изменение физиологии клеток эпителия желчевыводящих путей, в частности потеря так называемого защитного «бикарбонатного зонтика», ведут 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 [Levy C., Manns M, Hirschfeld GM. New treatment paradigms in primary biliary cholangitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2023;21:2076–2087; Younossi ZM, Bernstein D, Shiffman ML, Kwo P, Kim WR, Kowdley KV, Jacobson IM. Diagnosis and management of primary biliary cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2019;114:48–63 <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0390-3> ]

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 циррозу печени (ЦП) и печеночной недостаточности [EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:145-172; APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Hepatology International* 2022;16:1-23].

### **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 [Hirschfeld GM, Dyson JK, Alexander GJM et al. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines *Gut* 2018;0:1–27. doi:10.1136/gutjnl-2017-315259; Lv T, Chen S, Li M, et al. Regional variation and temporal trend of primary biliary cholangitis epidemiology: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;36:1423–1434; Trivella J, John BV, Levy C. Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment. *Hepatol Commun.*2023;7:e0179. <https://doi.org/10.1097/HC9.000000000000179> ] В Европе заболеваемость и распространенность ПБХ составляют 0,3-5,8 и 1,9-40,2 на 100 тысяч населения, соответственно [EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:145-172; APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Hepatology International* 2022;16:1-23]. В азиатско-тихоокеанском регионе заболеваемость и распространенность ПБХ – 8,4 и 98,2-118,8 на 1 миллион населения, соответственно [APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Hepatology International* 2022;16:1-23]. Современные данные говорят о более высокой заболеваемости ПБХ в Северной Америке

(2,75 на 100 тысяч населения) по сравнению с Европой (1,86 на 100 тысяч населения) и Азией (0,84 на 100 тысяч населения) [Trivella J, John BV, Levy C. Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment. *Hepatol Commun.*2023;7:e0179. <https://doi.org/10.1097/HCS9.000000000000179>]. Наибольший показатель заболеваемости отмечен в Италии, наименьший - в Эстонии (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; 36:1423–34). Достоверных данных по заболеваемости ПБХ в Российской Федерации в настоящее время нет Соколова Е.А., Бацких С.Н., Винницкая Е.В. Клинико-лабораторные особенности основных форм первичного билиарного холангита. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (2): 40–49. Эффективная фармакотерапия. 2025. Том 21. № 2. Гастроэнтерология DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-2-40-49

Подавляющее большинство больных – это женщины среднего возраста. ПБХ обычно выявляется в возрасте 40–60 лет и исключительно редко встречается у лиц моложе 25 лет (Kitic I, Boskovic A, Stankovic I, Prokic D. Twelve-year-old girl with primary biliary cirrhosis. *Case Rep Pediatr.* 2012;2012:937150. doi: 10.1155/2012/937150. ; Trivedi PJ, Hirschfeld GM Recent advances in clinical practice: epidemiology of autoimmune liver diseases *Gut* 2021;70:1989-2003). Данные многочисленных исследований указывают на то, что ПБХ болеет 1 из 800-1000 женщин старше 40-45 лет [EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:145-172; Hirschfeld GM, Dyson JK, Alexander GJM et al. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines *Gut* 2018;0:1–27. doi:10.1136/gutjnl-2017-315259].

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 (Colapietro F, Bertazzoni A, Lleo A. Contemporary Epidemiology of Primary Biliary Cholangitis. *Clin Liver Dis.* 2022 Nov;26(4):555-570. doi: 10.1016/j.cld.2022.06.001. Epub 2022 Sep 11. PMID: 36270716; Lleo A, Jepsen P, Morengi E, Carbone M, Moroni L, Battezzati PM, Podda M, Mackay IR, Gershwin ME, Invernizzi P. Evolving Trends in Female to Male Incidence and Male Mortality of Primary Biliary Cholangitis. *Sci Rep.* 2016 May 19;6:25906. doi: 10.1038/srep25906. PMID: 27192935; PMCID: PMC4872151; Lu M, Zhou Y, Haller IV, Romanelli RJ, VanWormer JJ, Rodriguez CV, Anderson H, Boscarino JA, Schmidt MA, Daida YG, Sahota A, Vincent J, Bowls CL, Lindor K, Zhang T, Trudeau S, Li J, Rupp LB, Gordon SC; Fibrotic Liver Disease Consortium Investigators. Increasing Prevalence of Primary Biliary Cholangitis and Reduced Mortality With Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Aug;16(8):1342-1350.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2017.12.033. Epub 2017 Dec 23. PMID: 29277621). Возможные причины таких сильных гендерных различий разнообразны и до сих пор не полностью изучены. Определенную роль могут играть половые гормоны, эмбриональный микрохимеризм и генетические факторы, что также подтверждается частым сочетанием ПБХ с другими аутоиммунными заболеваниями (АИЗ) (Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, Gold EB, Watnik M, Utts J, Lindor KD, Kaplan MM, Vierling JM; USA PBC Epidemiology Group. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology.* 2005 Nov;42(5):1194-202. doi: 10.1002/hep.20907. PMID: 16250040; PMCID: PMC3150736). 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 цирроза печени (ЦП), у них выше, чем у женщин, риск смерти, трансплантации печени (ТП) и развития гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) [17]. (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 (Lu M, Zhou Y, Haller IV, Romanelli RJ, VanWormer JJ, Rodriguez CV, Anderson H, Boscarino JA, Schmidt MA, Daida YG, Sahota A, Vincent J, Bowlus CL, Lindor K, Zhang T, Trudeau S, Li J, Rupp LB, Gordon SC; Fibrotic Liver Disease Consortium Investigators. Increasing Prevalence of Primary Biliary Cholangitis and Reduced Mortality With Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Aug;16(8):1342-1350.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2017.12.033. Epub 2017 Dec 23. PMID: 29277621; Prince MI, James OF. The epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis.* 2003 Nov;7(4):795-819. doi: 10.1016/s1089-3261(03)00102-8. PMID: 14594132).

Показатели заболеваемости Европе и Северной Америке росли до 2000 года, а затем достигли плато: в 2011–2020 годах показатели заболеваемости колебались от 2,61 и 2,75 в Европе и Северной Америке по сравнению с 2,28 и 3,51 на 100 000 населения соответственно в предыдущем десятилетии (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; 36:1423–34). В США по данным 10-летнего наблюдения рост распространенности ПБХ среди женщин составил 72% (с 21,7 до 39,2 случаев на 100 000) и 114% (с 7,2 до 15,4 случая на 100 000) среди мужчин (Lu M, Zhou Y, Haller IV, Romanelli RJ, VanWormer JJ, Rodriguez CV, Anderson H, Boscarino JA, Schmidt MA, Daida YG, Sahota A, Vincent J, Bowlus CL, Lindor K, Zhang T, Trudeau S, Li J, Rupp LB, Gordon SC; Fibrotic Liver Disease Consortium Investigators. Increasing Prevalence of Primary Biliary Cholangitis and Reduced Mortality With Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Aug;16(8):1342-1350.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2017.12.033. Epub 2017 Dec 23. PMID: 29277621).

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

К 74.3 — Первичный билиарный холангит.

**Рекомендовано классифицировать вариантную форму аутоиммунного заболевания печени (перекрестный синдром) по ведущему заболеванию — ПБХ или АИГ или ПСХ — с указанием признаков сочетанного процесса (ПБХ с признаками АИГ, ПБХ с признаками ПСХ) для оптимизации выбора тактики лечения**

[Boberg K.M., Chapman R.W., Hirschfield G.M., Lohse A.W., Manns M.P., Schrupf E. International Autoimmune Hepatitis Group. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol.* 2011;54(2):374–385. <https://doi.org/0.1016/j.jhep.2010.09.002.J>.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарии.** При кодировании вариантных форм ПБХ согласно рекомендациям Международной рабочей группы по аутоиммунному гепатиту (International AutoImmune Hepatitis Group, IAIHG) (Boberg K.M., Chapman R.W., Hirschfield G.M., Lohse A.W., Manns M.P., Schrumpf E. *International Autoimmune Hepatitis Group. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. J Hepatol. 2011;54(2):374–385. <https://doi.org/0.1016/j.jhep.2010.09.002>*) диагноз устанавливается по ведущему процессу:

К 74.3 – первичный билиарный холангит;

К 83.0 – холангит (первичный склерозирующий холангит);

К75.4 – аутоиммунный гепатит.

Допустимо устанавливать 2 диагноза (К 74.3+К75.4, К 83.0+К75.4).

## **1.5 Классификация, стадирование, стратификация риска**

### **Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

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 (Zhao SX, Zhang YG, Zhou GD, Wang RQ, Zhang QS, Li WC, Ren WG, Nan YM, Zhao JM. *[Clinicopathological features of early- and late-stage primary biliary cirrhosis: a comparative study]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2016 Jun;24(6):412-6. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.06.004. PMID: 27465943. Feng J, Xu JM, Fu HY, Xie N, Bao WM, Tang YM. Prognostic scores in primary biliary cholangitis patients with advanced disease. World J Gastrointest Surg. 2023 Aug 27;15(8):1774-1783. doi: 10.4240/wjgs.v15.i8.1774. PMID: 37701680; PMCID: PMC10494590. Gatselis NK, Goet JC, Zachou K, Lammers WJ, Janssen HLA, Hirschfield G, Corpechot C, Lindor KD, Invernizzi P, Mayo MJ, Battezzati PM, Floreani A, Pares A, Lygoura V, Nevens F, Mason AL, Kowdley KV, Ponsioen CY, Bruns T, Thorburn D, Verhelst X, Harms MH, van Buuren HR, Hansen BE, Dalekos GN; Global Primary Biliary Cholangitis Study Group. Factors Associated With Progression and Outcomes of Early Stage Primary Biliary Cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 Mar;18(3):684-692.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2019.08.013. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31419573). EASL 2018*

**Рекомендуется выделять раннюю и позднюю стадии ПБХ с целью стратификации риска осложнений на основании следующих параметров:**

**А. Критерии ранней стадии ПБХ:**

1. Уровни билирубина и альбумина в сыворотке крови: оба параметра в пределах референтных значений
2. Данные транзистентной эластометрии печени: жесткость печени < 9,3 кПа
3. При наличии результатов патологоанатомического исследования ткани печени: отсутствие или незначительный фиброз

**Б. Критерии поздней стадии ПБХ:**

- 1) Уровни альбумина и общего билирубина в сыворотке крови: билирубин > ВГН и/или альбумин < НГН (при отсутствии других явных причин их отклонений)
- 2) Данные транзистентной эластометрии печени жесткость печени  $\geq 9,3$  кПа

### 3) При патологоанатомического исследования ткани печени: мостовидный фиброз или цирроз

*EASL clinical practice guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol 2017;67:145–172 (Zhao SX, Zhang YG, Zhou GD, Wang RQ, Zhang QS, Li WC, Ren WG, Nan YM, Zhao JM. [Clinicopathological features of early- and late-stage primary biliary cirrhosis: a comparative study]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2016 Jun;24(6):412-6. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.06.004. PMID: 27465943. Feng J, Xu JM, Fu HY, Xie N, Bao WM, Tang YM. Prognostic scores in primary biliary cholangitis patients with advanced disease. World J Gastrointest Surg. 2023 Aug 27;15(8):1774-1783. doi: 10.4240/wjgs.v15.i8.1774. PMID: 37701680; PMCID: PMC10494590. Gatselis NK, Goet JC, Zachou K, Lammers WJ, Janssen HLA, Hirschfield G, Corpechot C, Lindor KD, Invernizzi P, Mayo MJ, Battezzati PM, Floreani A, Pares A, Lygoura V, Nevens F, Mason AL, Kowdley KV, Ponsioen CY, Bruns T, Thorburn D, Verhelst X, Harms MH, van Buuren HR, Hansen BE, Dalekos GN; Global Primary Biliary Cholangitis Study Group. Factors Associated With Progression and Outcomes of Early Stage Primary Biliary Cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 Mar;18(3):684-692.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2019.08.013. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31419573 Manzo-Francisco LA, 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 Jul-Aug;28(4):101107. doi: 10.1016/j.aohep.2023.101107. Epub 2023 Apr 23. PMID: 37088420.*

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).**

**Комментарии.** Поскольку биопсия печени при ПБХ выполняется редко, для деления на стадии предложено использовать оценку жесткости печени, полученную методом транзистентной эластометрии (ТЭ) и наличие\отсутствие отклонений в лабораторных показателях ее функции (сывороточный альбумин, билирубин). *EASL clinical practice guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol 2017;67:145–172*

Показатели жесткости печени, используемые для стадирования постоянно пересматриваются. EASL в 2018 г. на основании данных небольшого когортного исследования предложила считать пороговой цифрой 9,6 кПа. 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;56:198–208. doi: 10.1002/hep.25599 *EASL clinical practice guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol 2017;67:145–172* Но в метаанализе 2023 года среднее пороговое значение жесткости печени для стадии F3 составило 9,28 кПа Manzo-Francisco LA, 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 Jul-Aug;28(4):101107. doi: 10.1016/j.aohep.2023.101107. Epub 2023 Apr 23. PMID: 37088420, в практической деятельности целесообразно округлять это значение до 9,3 кПа.

Дополнительно к стадии ПБХ по данным определения жесткости печени возможно указывать риск осложнений - низкий, средний и высокий (<8 кПа, 8-15 кПа, >15 кПа, соответственно). Corpechot C, Carrat F, Gaouar F, Chau F, Hirschfield G, Gulamhusein A, Montano-Loza AJ, Lytvyak E, Schramm C, Pares A, Olivas I, Eaton JE, Osman KT, Dalekos G, Gatselis N, Nevens F, Cazzagon N, Zago A, Russo FP, Abbas N, Trivedi P, Thorburn D, Saffioti F, Barkai L, Roccarina D, Calvaruso V, Fichera A, Delamarre A, Medina-Morales E, Bonder A, Patwardhan V, Rigamonti C, Carbone M, Invernizzi P, Cristofori L, van der Meer A, de Veer R, Zigmond E, Yehezkel E, Kremer AE, Deibel A, Dumortier J, Bruns T, Große K, Pageaux GP, Wetten A, Dyson J, Jones D, Chazouillères O, Hansen B, de Lédinghen V; Global & ERN Rare-Liver PBC Study Groups. Liver stiffness measurement by vibration-controlled transient elastography improves outcome prediction in primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2022

Dec;77(6):1545-1553. doi: 10.1016/j.jhep.2022.06.017. Epub 2022 Jun 28. PMID: 35777587. (см. Раздел Стратификация риска)

Предложены многочисленные морфологические классификации ПБХ [Scheuer P.J. Primary biliary cirrhosis. *Proc R Soc Med.* 1967;60:1257–1260. doi: 10.1177/003591576706001205. [DOI] || Popper H, Schaffner F. Nonsuppurative destructive chronic cholangitis and chronic hepatitis. In: Popper H, Schaffner F, editor. *Progress in liver diseases.* Vol. 3. New York: Grune & Stratton, Inc; 1970. pp. 336–354. || Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis) *Virchows Arch A Pathol Pathol Anat.* 1978;379:103–112. doi: 10.1007/BF00432479. Nakanuma Y, Zen Y, Harada K, Sasaki M, Nonomura A, Uehara T, Sano K, Kondo F, Fukusato T, Tsuneyama K, Ito M, Wakasa K, Nomoto M, Minato H, Haga H, Kage M, Yano H, Haratake J, Aishima S, Masuda T, Aoyama H, Miyakawa-Hayashino A, Matsumoto T, Sanefuji H, Ojima H, Chen TC, Yu E, Kim JH, Park YN, Tsui W. Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: Interobserver agreement. *Pathol Int.* 2010 Mar;60(3):167-74. doi: 10.1111/j.1440-1827.2009.02500.x. PMID: 20403042.], суть которых сводится к выделению этапов (стадий) заболевания на основании распространенности поражения и выраженности фиброза. Отдельные морфологические классификации выделяют активность холангита, активность гепатита и определяет стадию заболевания (классификация Nakanuma с соавт., 2013) и дуктопению [Wendum D., Boëlle P.-Y., Bedossa P., Zafrani E.-S., Charlotte F., Saint-Paul M.-C., Michalak S., Chazouillères O., Corpechot C. Primary Biliary Cirrhosis: Proposal for a New Simple Histological Scoring System. *Liver. Int.* 2015;35:652–659. doi: 10.1111/liv.12620. (Подробнее см. раздел 2.5 Морфологическая диагностика )

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

- классический (АМА-позитивный) ПБХ;
- АМА-негативный (anti-gp210\anti sp-100-позитивный ПБХ) (см. разделы 1.6.3. Особые формы, 2.3.2 Иммунологическая диагностика )
- серонегативный ПБХ (АМА\anti-gp210\anti-sp-100 ПБХ) (см. раздел 1.6.3. особые формы)
- ПБХ с признаками аутоиммунного гепатита (АИГ)\первичного склерозирующего холангита (ПСХ) (вариантный ПБХ) (см. раздел 1.6.2.1 варианты (перекрестные) синдромы ПБХ\ АИГ и ПБХ\ ПСХ)

Zhang W, De D, Mohammed KA, Munigala S, Chen G, Lai JP, Bacon BR. New scoring classification for primary biliary cholangitis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Hepatol Commun.* 2018 Feb 20;2(3):245-253. doi: 10.1002/hep4.1148. PMID: 29507900; PMCID: PMC5831022.

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017 Jul;67(1):145-172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28427765.

Purohit T, Cappell MS. Primary biliary cirrhosis: Pathophysiology, clinical presentation and therapy. *World J Hepatol.* 2015 May 8;7(7):926-41. doi: 10.4254/wjh.v7.i7.926. PMID: 25954476; PMCID: PMC4419097.

Reshetnyak VI. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2015 Jul 7;21(25):7683-708. doi: 10.3748/wjg.v21.i25.7683. PMID: 26167070; PMCID: PMC4491957.

Il'ichenko Llu, Golovanova EV, Tsaregorodtseva TM, Serova TI, Gudkova RB. [Current understanding of primary biliary cirrhosis]. *Ter Arkh.* 2005;77(2):50-4. Russian. PMID: 15807453.

## **1.6 Клиническая картина**

### **1.6.1. Клинические проявления ПБХ**

Первичный билиарный холангит не имеет строго специфичной клинической симптоматики, нередко протекает бессимптомно в течение многих лет и диагностируется на основании изменения лабораторных показателей, вывлеченных при рутинном лабораторном 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 цирроза печени). *European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017 Jul;67(1):145-172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022.*

*Lleo A, Jepsen P, Morengi E, Carbone M, Moroni L, Battezzati PM, Podda M, Mackay IR, Gershwin ME, Invernizzi P. Evolving Trends in Female to Male Incidence and Male Mortality of Primary Biliary Cholangitis. Sci Rep. 2016 May 19;6:25906. doi: 10.1038/srep25906.*

По данным исследований течение ПБХ в 36-89% случаев приобретает симптоматический характер за период от 4,5 до 17,8 лет и среднее время от постановки диагноза до появления симптомов колеблется от 2 до 4,2 лет. *Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2019 Jan;69(1):394-419. doi: 10.1002/hep.30145.*

Слабость\утомляемость\усталость является одним из наиболее распространённых симптомов и для 50-78% пациентов с ПБХ, может служить единственным проявлением заболевания. Она носит относительно постоянный характер или, медленно прогрессируя, с течением времени оказывает значительное негативное влияние не только на качество жизни, но и на общую выживаемость *Lindor, Keith D.; Bowlus, Christopher L.<sup>2</sup>; Boyer, James<sup>3</sup>; Levy, Cynthia<sup>4</sup>; Mayo, Marlyn<sup>5</sup>. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 69(1):p 394-419, January 2019. | DOI: 10.1002/hep.30145.* Слабость\утомляемость\усталость также ассоциирована с ортостатической гипотензией, дневной сонливостью, когнитивными нарушениями. *Carbone M, Bufton S, Monaco A, Griffiths L, Jones DE, Neuberger JM. The effect of liver transplantation on fatigue in patients with primary biliary cirrhosis: a prospective study. J Hepatol. 2013;59:490-494. doi: 10.1016/j.jhep.2013.04.017. |||Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. Lancet. 2015;386:1565-1575. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00154-3. |||Dyson JK, Hirschfield GM, Adams DH, et al. Novel therapeutic targets in primary biliary cirrhosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;12:147-158. doi: 10.1038/nrgastro.2015.12. |||You H, Duan W, Li S, Lv T, Chen S, Lu L, Ma X, Han Y, Nan Y, Xu X, Duan Z, Wei L, Jia J, Zhuang H; Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines on the Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis (2021). J Clin Transl Hepatol. 2023 Jun 28;11(3):736-746. doi: 10.14218/JCTH.2022.00347*

Кожный зуд - второй по распространённости симптом при ПБХ, от которого страдают от 40 до 80 % пациентов *Talwalkar JA, Souto E, Jorgensen RA, Lindor KD. Natural history of pruritus in primary biliary cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2003;1:297-302.* Этот симптом не является патогномичным для ПБХ, может возникнуть на любой стадии заболевания *Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, Metcalf JV, James OF. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. Gut 2004;53:865-870,* его интенсивность может варьировать, часто не имея четкой связи со стадией или активностью заболевания. *European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017 Jul;67(1):145-172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28427765. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. Lancet. 2015;386:1565-1575. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00154-3. You H, Duan W, Li S, Lv T, Chen S, Lu L, Ma X, Han Y, Nan Y, Xu X, Duan Z, Wei L, Jia J, Zhuang H; Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines on the Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis (2021). J Clin Transl Hepatol. 2023 Jun 28;11(3):736-*

746. doi: 10.14218/JCTH.2022.00347. Epub 2023 Feb 10. PMID: 36969891; PMCID: PMC10037524. 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, к значительному ухудшению качества жизни, социальной изоляции и суициду. *Mells GF, Pells G, Newton JL, Bathgate AJ, Burroughs AK, Heneghan MA, Neuberger JM, Day DB, Ducker SJ, Sandford RN, Alexander GJ, Jones DE; UK-PBC Consortium. Impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: the UK-PBC national study. Hepatology. 2013 Jul;58(1):273-83. doi: 10.1002/hep.26365. PMID: 23471852.* На поздних стадиях заболевания часто отмечается снижение интенсивности зуда. *Tabwalkar JA, Souto E, Jorgensen RA, Lindor KD. Natural history of pruritus in primary biliary cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2003;1:297-302.*

Результаты физикального обследования пациентов с ПБХ значительно варьируют и зависят от стадии заболевания на момент обращения. Часто встречаются кожные изменения, такие как гиперпигментация, эскориации, 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 проявления портальной гипертензии и цирроза печени.

У пациентов с тяжелым холестазом и/или на поздней стадии болезни могут наблюдаться признаки стеатореи вплоть до развития клинической картины дефицита жирорастворимых витаминов *Lanspa SJ, Chan AT, Bell JS 3rd, Go VL, Dickson ER, DiMagno EP. Pathogenesis of steatorrhea in primary biliary cirrhosis. Hepatology. 1985;5(5):837-842. doi:10.1002/hep.1840050522.*

Нарушение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) при ПБХ не имеет клинических проявлений до формирования остеопоротических переломов с развитием симптоматики в зависимости от локализации перелома. Типичным признакам компрессионного перелома тел позвонков является 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») (см подробно клинические рекомендации (КР) 614\_2 «Патологические переломы, осложняющие остеопороз» [.cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/614\\_2](http://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/614_2))

## **1.6.2 ПБХ и другие иммуноопосредованные заболевания**

### **1.6.2.1 Вариантные (перекрестные) синдромы ПБХ \ АИГ и ПБХПСХ**

Аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный холангит (ПБХ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ) в настоящее время рассматриваются, как самостоятельные аутоиммунные заболевания печени (АИЗП) [*Czaja AJ. The overlap syndromes of*

*autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci. 2013; Boberg, K. M. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue / K. M. Boberg, R. W. Chapman, G. M. Hirschfield [et al.] on behalf of the International Autoimmune Hepatitis Group // J. Hepatol. — 2011. — Vol. 54, № 2. — P. 374–385]. Однако в ряде случаев у пациентов могут одновременно наблюдаться клинические, биохимические, серологические и гистологические признаки сразу нескольких из этих заболеваний [Czaja AJ. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci. 2013; Boberg, K. M. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue / K. M. Boberg, R. W. Chapman, G. M. Hirschfield [et al.] on behalf of the International Autoimmune Hepatitis Group // J. Hepatol. — 2011. — Vol. 54, № 2. — P. 374–385].*

В литературе описаны вариантные синдромы ПБХ с АИГ и ПБХ с ПСХ/ПСХ мелких протоков, а также АИГ с обоими холестатическими заболеваниями ПБХ и ПСХ [Czaja AJ. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci. 2013; Boberg, K. M. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue / K. M. Boberg, R. W. Chapman, G. M. Hirschfield [et al.] on behalf of the International Autoimmune Hepatitis Group // J. Hepatol. — 2011. — Vol. 54, № 2. — P. 374–385]. Данные о заболеваемости и распространенности вариантных форм ПБХ разнятся, что объясняется отсутствием единых валидированных критериев диагностики. Согласно литературным источникам варианты формы встречаются до 13 % [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;9:609–612.] пациентов с АИГ имеют признаки ПБХ [Czaja AJ. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci. 2013;58:326–43] При ПБХ признаки АИГ выявляются у 8-10% [Heurgue A, Vitry F, Diebold MD, Yaziji N, Bernard-Chabert B, Pennaforte JL, 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;31:17–25].

Признаки ПБХ и АИГ чаще возникают одновременно, но могут дебютировать последовательно в разном порядке [Efe C, Ozaslan E, Heurgue-Berlot A, Kav T, Masi C, Purnak T, et al. Sequential presentation of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2014;26:532–537].

В литературе описаны единичные случаи и серии клинических наблюдений вариантного синдрома ПБХ и ПСХ, большинство из которых зарегистрированы у женщин в возрасте 35-72 лет [S. Mago, GY Wu. J Clin Primary Sclerosing Cholangitis and Primary Biliary Cirrhosis Overlap Syndrome: A Review. Transl Hepatol. 2020 Aug 24;8(3):336–346. doi: 10.14218/JCTH.2020.00036]. \\\ Kingham JG, Abbasi A. Co-existence of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: a rare overlap syndrome put in perspective. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005;17:1077–1080. doi: 10.1097/00042737-200510000-00011. Ранними симптомами вариантного синдрома являются слабость, утомляемость, кожный зуд [Sundaram S, Kiran S, Mazumdar S, Shukla A. Overlap syndrome between primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. ACG Case Rep J. 2018;5:e54. doi: 10.14309/crj.2018.54.]. При прогрессировании заболевания симптомы обусловлены развитием осложнений ЦП, холестаза, стриктурами крупных желчных протоков и др. [S. Mago, GY Wu. J Clin Primary Sclerosing Cholangitis and Primary Biliary Cirrhosis Overlap Syndrome: A Review. Transl Hepatol. 2020 Aug 24;8(3):336–346. doi: 10.14218/JCTH.2020.00036].

Аналогично классическим формам ПБХ, АИГ и ПСХ, пациенты с вариантным ПБХ на ранних стадиях могут не иметь симптомов заболевания [Oliveira EM, Oliveira PM, Becker V, Dellavance A, Andrade LE, Lanzoni V, et al. Overlapping of primary biliary cirrhosis and small duct primary sclerosing cholangitis: first case report. J Clin Med Res. 2012;4:429–433. doi: 10.4021/jocmr1060w. 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;47:432–435. doi: 10.1016/j.dld.2015.02.002.]

и до 50% пациентов из них на момент постановки диагноза имеют только изменения лабораторных печеночных маркеров [Efe C, Ozaslan E, Heurgue-Berlot A, Kav T, Masi C, Purnak T, et al. Sequential presentation of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:532–537. European Association for the Study of the Liver (EASL). *EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis// Journal of Hepatology*. – 2017. - Vol. 67. – P. 145–172 Sundaram S, Kiran S, Mazumdar S, Shukla A. Overlap syndrome between primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *ACG Case Rep J*. 2018;5:e54. doi: 10.14309/crj.2018.54.].

ПБХ/АИГ имеет худший прогноз в сравнении с классическим течением ПБХ. В 6-летнем наблюдательном исследовании 135 пациентов с ПБХ, из которых 29 имели ПБХ/АИГ, пациенты с вариантным ПБХ чаще имели осложнения, такие как портальная гипертензия (ПГ), а также худший прогноз для жизни до ТП [Silveira MG, Talwalkar JA, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: long-term outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1244-1250]. В более позднем крупном исследовании, включавшем ретроспективную оценку 142594 карт пациентов, из которых: 3478 –пациенты с ПБХ/АИГ; 56369 – с ПБХ и 82747 – с АИГ, пациенты с вариантным синдромом имели худший прогноз, с высокой частотой осложнений ЦП и риска сепсиса [J Characteristics and Inpatient Outcomes of Primary Biliary Cholangitis and Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome Yi Jiang 1, \*, Bing-Hong Xu 2, Brandon Rodgers 1, Nikolaos Pyrsopoulos Clin Transl Hepatol. 2021 Mar 11;9(3):392–398. doi: 10.14218/JCTH.2021.00008 ].

Особенности патогенеза и номенклатуры вариантных форм АИЗП представлены в проекте КР "Аутоиммунный гепатит" (2025) [в печати].

Экспертами-составителями данных клинических рекомендаций поддержано предложение International AutoImmune Hepatitis Group (Международная рабочая группа по аутоиммунному гепатиту, IAIHG) [Boberg, K. M. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue / K. M. Boberg, R. W. Chapman, G. M. Hirschfield [et al.] on behalf of the International Autoimmune Hepatitis Group // *J. Hepatol*. — 2011. — Vol. 54, № 2. — P. 374–385.], согласно которому АИЗП при вариантных синдромах с АИЗП следует классифицировать в соответствии с преобладающими признаками АИГ, ПБХ, ПСХ, и пациенты с перекрывающимися признаками не рассматриваются как страдающие несколькими нозологическими формами. Номенклатура призвана упростить процесс постановки, формулировки диагноза и выбора терапии для практикующих врачей. [Boberg, K. M. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue / K. M. Boberg, R. W. Chapman, G. M. Hirschfield [et al.] on behalf of the International Autoimmune Hepatitis Group // *J. Hepatol*. — 2011. — Vol. 54, № 2. — P. 374–385.]. Создание диагностических критериев и единой классификации состояний с перекрывающимися признаками является важнейшей задачей, так как позволит определить обоснованность назначения иммуносупрессивной терапии (ИСТ) и препаратов для лечения холестатических заболеваний в данной группе пациентов.

### **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 [Watt FE, James OF, Jones DE. Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: a population-based cohort study. *QJM*. 2004 Jul;97(7):397-406. doi: 10.1093/qjmed/hch078. PMID: 15208427; Hitomi Y, Nakamura M. The Genetics of Primary Biliary Cholangitis: A GWAS and Post-GWAS Update. *Genes (Basel)*. 2023 Feb 3;14(2):405. doi: 10.3390/genes14020405. PMID: 36833332; PMCID: PMC9957238.]. Свыше 80% генетических локусов, определяющих предрасположенность к развитию ПБХ, перекрываются с локусами, ассоциированными с другими АИЗ [Welter, D.; MacArthur, J.; Morales, J.; Burdett, T.; Hall, P.; Junkins, H.; Klemm, A.; Flicek, P.; Manolio, T.; Hindorf, L.; et al. The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations. *Nucleic Acids Res*. 2014, 42, D1001-6. 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, 104292].

Показана взаимосвязь между ПБХ и другими АИЗ: ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, синдромом Шегрена, системной склеродермией, аутоиммунным тиреоидитом, воспалительными заболеваниями кишечника, псориазом и другими. Chen C, Wang P, Zhang RD, Fang Y, Jiang LQ, Fang X, Zhao Y, Wang DG, Ni J, Pan HF. Mendelian randomization as a tool to gain insights into the mosaic causes of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2022 Dec;21(12):103210. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103210. Epub 2022 Oct 21. PMID: 36273526. 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;22:892-8. [DOI] [PubMed] [Google Scholar] Hatzis GS, Fragoulis GE, Karatzaferis A, Delladetsima I, Barbatis C, Moutsopoulos HM. Prevalence and longterm course of primary biliary cirrhosis in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*. 2008;35:2012-6. [PubMed] [Google Scholar] Ahmad A, Heijke R, Eriksson P, Wirestam L, Kechagias S, Dahle C, et al. 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;203:22-31. Ma, G., Yang, J., Wang, X. et al. Dissecting causal relationships between primary biliary cholangitis and extrahepatic autoimmune diseases based on Mendelian randomization. *Sci Rep* 14, 11528 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62509-x>

АИЗ, коморбидные с ПБХ, могут манифестировать в любое время, как до, так и после формирования развернутой клинической картины основного заболевания, и обуславливать поражение широкого круга органов и систем (табл.1). Существенный разброс опубликованных эпидемиологических данных по частоте выявления АИЗ при ПБХ, по-видимому, объясняется особенностями обследованных когорт и используемыми диагностическими/классификационными критериями.

Таблица 1. Спектр аутоиммунных коморбидных заболеваний, наиболее часто выявляемых у пациентов с ПБХ.

Chalifoux SL, Konyn PG, Choi G, et al. Extrahepatic manifestations of primary biliary cholangitis. *Gut Liver*. 2017;11:771-780;

Jensen AH, Winther-Sorensen M, Burisch J, Bergquist A, Ytting H, Gluud LL, et al. Autoimmune liver diseases and diabetes: A propensity score matched analysis and a proportional meta-analysis. *Liver Int*. (2023) 43:2479-91. doi: 10.1111/liv.15720; **Ошибка!**

**Недопустимый объект гиперссылки.** Rheumatoid arthritis and primary biliary cirrhosis: Cause, consequence, or

coincidence? Smyk DS, Bogdanos DP, Mytilinaiou MG, et al. *Arthritis*. 2012;2012:1-7. doi: 10.1155/2012/391567; **Ошибка!**

**Недопустимый объект гиперссылки.** Deng X, Li J, Hou S, Ci B, Liu B, Xu K. Prevalence and impact of Sjogren's syndrome in primary biliary cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol*. 2022 Nov-Dec;27(6):100746. doi:

10.1016/j.aohp.2022.100746. Epub 2022 Aug 13. PMID: 35970319; **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.**

Callichum K, Cvetkovic L, Therrien A, et al. Prevalence of celiac disease in patients with primary biliary cholangitis. *J Can Assoc Gastroenterol* 2020; 4: 44–47; Efe C, Torgutalp M, Henriksson I, et al. Extrahepatic autoimmune diseases in primary biliary cholangitis: prevalence and significance for clinical presentation and disease outcome. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36: 936–942; 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;65:299–309.

Коморбидное заболевание		Распространенность среди пациентов с ПБХ, %.
Система органов	Нозологическая форма	
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	3,5-7,3
	Системная красная волчанка	0-3,7
	Системная склеродермия	1,4-12,3
Желудочно-кишечный тракт	Целиакия	1,7-11,8
Кожа	Псориаз	2-5

Систематический обзор и метаанализ (включено 129 публикаций и 133 исследований) показали, что при ПБХ наиболее распространённым 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 %) 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 May;48(5):102321. doi: 10.1016/j.clinre.2024.102321 Часто выявляемым при ПБХ аутоиммунным заболеванием Часто выявляемым при ПБХ заболеванием является аутоиммунный тиреоидит (см. Табл.1). Из-за коморбидных АИЗ у пациентов с ПБХ часто встречаются такие симптомы как сухость слизистых глаз и / или ротовой полости, артралгии, миалгии.

Высокая распространенность сопутствующей ПБХ иммунопатологии, в спектре которой значимо преобладают системные аутоиммунные ревматические заболевания, возможность их стертого, латентного течения диктует необходимость высокого уровня диагностической настороженности в ходе курации данной категории больных (См. разделы “2.6.2.4 Диагностика иммуноопосредованных заболеваний, ассоциированных с ПБХ” и “3.1.4.6 Лечение ПБХ в сочетании с другими иммуноопосредованными заболеваниями”). Было установлено, что наличие сопутствующих АИЗ дополняет клиническую характеристику ПБХ, что позволяет выделять его различные фенотипы (варианты), однако,

не оказывает влияния на исход. ПБХ *Torgutalp M., Henriksson I., Alakim F. et al. Extrahepatic autoimmune diseases in primary biliary cholangitis: Prevalence and significance for clinical presentation and disease outcome. J Gastroenterol Hepatol. 2021 Apr;36(4):936-942. doi: 10.1111/jgh.15214*

Целесообразность тотального скрининга всех больных для исключения сопутствующих АИЗ остается спорной. Но при наличии клинического подозрения на сосуществование другого АИЗ у пациента с ПБХ необходимо провести соответствующее обследование [European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017 Jul;67(1):145-172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28427765. \\Godeffroy L, Ciocco P, Nsabimana A, Miranda Vieira M, Noël JM, Combellas C, Lemineur JF, Kanoufi F. Deciphering Competitive Routes for Nickel-Based Nanoparticle Electrodeposition by an Operando Optical Monitoring. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2021 Jul 26;60(31):16980-16983. doi: 10.1002/anie.202106420. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34101324] (См. раздел 2.6.2.4 Диагностика иммуноопосредованных заболеваний, ассоциированных с ПБХ)

### **1.6.3 Особые формы ПБХ**

Выделяют особые формы или варианты ПБХ, отличающиеся от классической формы: серонегативный ПБХ, АМА-негативный ПБХ, варианты формы ПБХ (ПБХ/АИГ и ПБХ/ПСХ), а также изолированную АМА-позитивность без лабораторных признаков холестаза

**Серонегативный ПБХ** характеризуется наличием лабораторных признаков холестаза и гистологических критериев ПБХ, при отсутствии антимитохондриальных (АМА) и специфических антинуклеарных антител (анти-sp100, анти-gr210). Встречаемость по данным некрупных когорт колеблется от 9,75 до 22 % (*Benjouad, Karima & Hassan, Ouaya & Boudda, Soukaina & Errami, Adil & Oubaha, Sofia & Samlani, Zouhour & Krati, hadija. (2020). Seronegative Primary Biliary Cholangitis: Epidemiological, Clinical, Therapeutic and Progressive Features. Cross Current International Journal of Medical and Biosciences. 2. 131-132. 10.36344/ccijmb.2020.v02i09.003. Fennich FA, Kadiri M, Borahma M, et alP336 Seronegative primary biliary cholangitis (PBC): epidemiological, clinical, therapeutic and evolutionary characteristicsGut 2024;73:A256*). У данных пациентов в 30% случаев могут быть обнаружены антинуклеарные антитела (АНА), но неспецифичные для ПБХ. Помимо отсутствия специфических для ПБХ аутоантител, другие параметры активности заболевания при серонегативном ПБХ считается сопоставимы с таковыми при классическом ПБХ (*Fennich FA, Kadiri M, Borahma M, et alP336 Seronegative primary biliary cholangitis (PBC): epidemiological, clinical, therapeutic and evolutionary characteristicsGut 2024;73:A256*)

**АМА - негативный ПБХ** — это форма заболевания, при которой отсутствуют АМА, но определяются специфические антинуклеарные антитела (sp100, gr210) 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 [*Antimitochondrial Antibody Negative Primary Biliary Cirrhosis in Japan: Utilization of Clinical Data When Patients Applied to Receive Public Financial Aid / F. Sakauchi, M. Mori, M. Zeniya, G. Toda // Journal of Epidemiology. – 2006. – Vol. 16. – Antimitochondrial Antibody Negative Primary Biliary Cirrhosis in Japan. – № 1. – P. 30-34.*] По некоторым данным при АМА-негативном ПБХ уровень лабораторных показателей

холестаза и IgG в сыворотке крови несколько ниже (Antimitochondrial Antibody Negative Primary Biliary Cirrhosis in Japan: Utilization of Clinical Data When Patients Applied to Receive Public Financial Aid / F. Sakauchi, M. Mori, M. Zeniya, G. Toda // Journal of Epidemiology. – 2006. – Vol. 16. – Antimitochondrial Antibody Negative Primary Biliary Cirrhosis in Japan. – № 1. – P. 30-34), а концентрация сывороточных гамма-глобулинов выше чем при классической форме ПБХ [Ozaslan, E. The diagnosis of antimitochondrial antibody-negative primary biliary cholangitis / E. Ozaslan, C. Efe, N. Gokbulut Ozaslan // Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. – 2016. – Vol. 40. – № 5. – P. 553-561.]. Также у этих пациентов реже выявляются DRB1\*08 и DQB1\*04 [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 / B. D. Juran, E. J. Atkinson, E. M. Schlicht [et al.] // Hepatology. – 2008. – Vol. 47. – № 2. – P. 563-570.]. Считается, что морфологические изменения при АМА-негативном ПБХ мало отличаются от АМА-позитивной формы, демонстрируя лишь несколько более выраженное повреждение и дуктопению [Immunohistochemical differences in the portal tract and acinar infiltrates between primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangitis: / J. O'Donohue, T. Wong, B. Portmann, R. Williams // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. – 2002. – Vol. 14. – Immunohistochemical differences in the portal tract and acinar infiltrates between primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangitis. – № 10. – P. 1143-1150 Jin Q, Moritoki Y, Lleo A, Tsuneyama K, Invernizzi P, Moritoki H. Comparative analysis of portal cell infiltrates in antimitochondrial autoantibody-positive versus antimitochondrial autoantibody-negative primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2012;55(5):1495–506.]. Частота ответа на терапию УДХК АМА-негативного ПБХ считается сопоставимой с классической формой ПБХ [Invernizzi P, Crosignani A, Battezzati PM, 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;25:1090-1095], однако, имеются данные о худшем прогнозе, чем при АМА-положительном ПБХ, что, возможно, является следствием поздней диагностики этой особой формы (Juliusson G, Imam M, Björnsson ES, Talwalkar JA, Lindor KD. Long-term outcomes in antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis. Scand J Gastroenterol. 2016;51(6):745–52).

### **АМА–позитивность без биохимических и клинических проявлений холестаза.**

Специфические АМА обнаруживаются как у здоровых людей, так и при других аутоиммунных заболеваниях - при аутоиммунном гепатите, воспалительных миопатиях. В тоже время известно, что АМА-M2 могут циркулировать в сыворотке крови за месяцы и даже годы, до клинико-лабораторной манифестации ПБХ [Reshetnyak, V. I. New insights into the pathogenesis of primary biliary cholangitis asymptomatic stage / V. I. Reshetnyak, I. V. Maev // World Journal of Gastroenterology. – 2023. – Vol. 29. – № 37. – P. 5292-5304). Однако, риск развития ПБХ при этом довольно низкий – 5-летняя заболеваемость ПБХ среди пациентов с нормальной ЩФ и обнаружением АМА составляет 4.2–16% (Duan W, Chen S, Li S, Lv T, Li B, Wang X, Wang Y, Zhao X, Ma H, Ou X, You H, Jia J. The future risk of primary biliary cholangitis (PBC) is low among patients with incidental anti-mitochondrial antibodies but without baseline PBC. Hepatol Commun. 2022 Nov;6(11):3112-3119. doi: 10.1002/hep4.2067. Epub 2022 Aug 23. PMID: 35998274; PMCID: PMC9592779. Dahlqvist G, Gaouar F, Carrat F, et al. Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis. Hepatology 2017;65:152-63. 10.1002/hep.28859). В тоже время по данным некрупных исследований более 80% АМА–позитивных людей без исходных лабораторных признаков ПБХ имеют различные гистологические признаки болезни (Chunyan Sun, Xiao Xiao, Li Yan, Li Sheng, Qixia Wang, Pan Jiang, Min Lian, Yanmei Li, Yiran Wei, Jun Zhang, Yong Chen, Bo Li, You Li, Binyuan Huang, Yikang Li, Yanshen Peng, Xiaoyu Chen, Jingyuan Fang, Dekai Qiu, Jing

Hua, Ruqi Tang, Patrick Leung, M. Eric Gershwin, Qi Miao, Xiong Ma, *Histologically proven AMA positive primary biliary cholangitis but normal serum alkaline phosphatase: Is alkaline phosphatase truly a surrogate marker? Journal of Autoimmunity, Vol 99, 2019, P.33-38, ISSN 0896-8411, <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.01.005>. Соколова Е.А., Винницкая Е.В., Бацких С.Н. и др. Первичный билиарный холангит с нормальным уровнем щелочной фосфатазы: клинический случай и обзор литературы. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (35): 80–85. doi: 10.33978/2307-3586-2023-19-35-80-85).*

## **2. Диагностика**

**Рекомендуется пациентам с предполагаемым или установленным ПБХ осуществить прием (осмотр, консультацию) врача-гастроэнтеролога первичный, а при недоступности - прием (осмотр, консультацию) врача-терапевта первичный для назначения обследования и лечения**

*Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, Patanwala I, Pereira SP, Thain C, Thorburn D, Tiniakos D, Walmsley M, Webster G, Jones DEJ. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. Gut. 2018 Sep;67(9):1568-1594. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315259. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29593060; PMCID: PMC6109281. Onofrio FQ, Hirschfield GM, Gulamhusein AF. A Practical Review of Primary Biliary Cholangitis for the Gastroenterologist. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2019 Mar;15(3):145-154. PMID: 31061656; PMCID: PMC6495411.*

**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 прочее). Необходимо выявить, когда появились первые признаки заболевания (жалобы, симптомы, изменение гепатоспецифичных лабораторных данных). Имеет значение наследственный анамнез. Необходимо 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 аутоиммунных заболеваний, не диагностированных ранее.

### **2.2 Физикальное обследование**

Осмотр, пальпация, перкуссия у пациентов с ПБХ проводится 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. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017 Jul;67(1):145-172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022. Epub 2017 Apr18. PMID: 28427765. Желтушность кожных покровов развивается, как правило, через 6 мес.– 2 года от появления кожного зуда. Может наблюдаться прогрессирующая потеря массы тела и стеаторея Reshetnyak VI. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. World J Gastroenterol. 2015 Jul 7;21(25):7683-708. doi: 10.3748/wjg.v21.i25.7683. PMID: 26167070; PMCID: PMC4491957

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

При пальпации возможно, но не обязательно, обнаружение признаков гепатомегалии различной степени выраженности. Reshetnyak VI. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. World J Gastroenterol. 2015 Jul 7;21(25):7683-708. doi: 10.3748/wjg.v21.i25.7683. PMID: 26167070; PMCID: PMC4491957. При формировании фиброза консистенция печени будет меняться в сторону уплотнения с потерей эластичности, а при циррозе пальпаторно будет определяться острый, иногда бугристый край печени. На стадии ЦП возможно выявление «сосудистых звездочек», спленомегалии, асцита, отеков, саркопении, признаков печеночной энцефалопатии. Для выявления признаков декомпенсации ЦП следует руководствоваться КР «Цирроз и фиброз печени».

## **2.3 Лабораторная диагностика**

### **2.3.1. Основные лабораторные показатели**

**Рекомендуется пациентам с предполагаемым или установленным ПБХ выполнить клинический анализ крови с определением СОЭ для своевременного выявления цитопении, признаков ассоциированных с ПБХ заболеваний.**

Reshetnyak VI. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2015 Jul 7;21(25):7683-708. doi: 10.3748/wjg.v21.i25.7683. PMID: 26167070; PMCID: PMC4491957 ||| *EASL 2018* ||| Reshetnyak VI, Maev IV. Pathophysiology of biochemical signs of primary biliary cholangitis. *Explor Dig Dis.* 2023;2:149–71. <https://doi.org/10.37349/edd.2023.00024>

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарии.** У пациентов с ПБХ часто наблюдается повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) Santos G A, Brandão M, Farinha F (April 29, 2022) Prevalence of Primary Biliary Cholangitis in a Cohort of Primary Sjögren's Syndrome Patients. *Cureus* 14(4): e24590. doi:10.7759/cureus.24590 Отклонения в гемограмме обычно возникают на стадии ЦП (тромбоцитопения, а также анемия, лейкопения). При этом, тромбоцитопения и лейкопения имеют прогностическое значение [*EASL 2018*]. 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 Mar 17;2021:5557814. doi: 10.1155/2021/5557814. PMID: 33791253; PMCID: PMC7994093.

Изменение параметров общего (клинического) анализа крови (анемия, лейкопения) может указывать на ассоциированные с ПБХ внепеченочные АИЗ - аутоимунную гемолитическую анемию, тромбоцитопеническую пурпуру и другие Efe C, Torgutalp M, Henriksson I, Alalkim F, Lyvyak E, Trivedi H, Eren F, Fischer J, Chayanupatkul M, Coppo C, Purnak T, Muratori L, Werner M, Muratori P, Rorsman F, Onnerhag K, Nilsson E, Heurgué-Berlot A, Demir N, Semela D, Кыици M, Schiano TD, Montano-Loza AJ, Berg T, Ozaslan E, Yoshida EM, Bonder A, Marschall HU, Beretta-Piccoli BT, Wahlin S. Extrahepatic autoimmune diseases in primary biliary cholangitis: Prevalence and significance for clinical presentation and disease outcome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Apr;36(4):936-942. doi: 10.1111/jgh.15214. Epub 2020 Aug 23. PMID: 32790935.4 |||| 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 Mar 17;2021:5557814. doi: 10.1155/2021/5557814. PMID: 33791253; PMCID: PMC7994093.

**Рекомендуется у всех пациентов с клиническими или иными признаками хронического холестаза, рассматривать диагноз ПБХ и выполнять определение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) (анализ крови биохимический общетерапевтический) с целью его своевременного выявления**

Zhang F, Jia J, Cui R, Wang B, Wang H. Clinical features of forty patients with primary biliary cirrhosis. *Chin Med J (Engl).* 2002 Jun;115(6):904-8. PMID: 12123563. ||| European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis.* *J Hepatol.* 2017 Jul;67(1):145-172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28427765. |||Reshetnyak VI, Maev IV. Pathophysiology of biochemical signs of primary biliary cholangitis. *Explor Dig Dis.* 2023;2:149–71. <https://doi.org/10.37349/edd.2023.00024>

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарии.** Холестаз считается хроническим при продолжительности более 6 месяцев *EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis.* *J Hepatol.* 2017; 67: 145–172 Хронический холестаз может протекать бессимптомно или проявляться гепатогенной слабостью\утомляемостью, кожным зудом, дискомфортом в правом подреберье и

желтухой, развитием ксантом и ксантелазм. Sorokin A., Brown J.L., Thompson P.D. Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2007; 194: 293-299.

К лабораторным признакам хронического холестаза относят повышение сывороточных уровней ЩФ, ГГТ, 5'-нуклеотидазы, билирубина, желчных кислот, общего холестерина. Reshetnyak VI, Maev IV. Pathophysiology of biochemical signs of primary biliary cholangitis. *Explor Dig Dis*. 2023;2:149–

71. <https://doi.org/10.37349/edd.2023.00024> Из лабораторных маркеров холестаза диагностически значимым для ПБХ считается повышение активности ЩФ > 1,5 ВГН *EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol*. 2017; 67: 145–172. \Paixельсон К.Л., Буевров А.О., Кондрашина Э.А., Маевская М.В., Хлынов И.Б., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Внутрпеченочный 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> Значительное повышение активности ЩФ (2–3 ВГН и более) наблюдается у больных ПБХ уже на ранней стадии заболевания *Sarcognato S, Sacchi D, Grillo F, Cazzagon N, Fabris L, Cadamuro M, Cataldo I, Covelli C, Mangia A, Guido M. Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. Pathologica*. 2021 Jun;113(3):170-184. doi: 10.32074/1591-951X-245. PMID: 34294935; PMCID: PMC8299325. \ Reshetnyak VI, Maev IV. Pathophysiology of biochemical signs of primary biliary cholangitis. *Explor Dig Dis*. 2023;2:149–71. <https://doi.org/10.37349/edd.2023.00024>

Следует помнить, что повышение активности ЩФ может иметь внепеченочное происхождение, прежде всего вследствие заболеваний костной ткани. Hong You, Weijia Duan, Shuxiang Li et al. Guidelines on the Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis (2021). *J Clin Transl Hepatol*. 2023; 11(3): 736–746. doi: 10.14218/JCTH.2022.00347 Активность ЩФ в сыворотке крови представлена несколькими изоформами, которые имеют различные источники (печень, кишечник, кости, плацента). Определение изоформ ЩФ возможно, но обычно не используется в клинической практике. Печеночное происхождение повышенной активности ЩФ в сыворотке крови обычно подтверждается одновременным увеличением активности ГГТ, так как при внутрпеченочном холестазае наблюдается сильная корреляция между этими двумя лабораторными показателями. *EASL Clinical Practice Guidelines 2018* \ Hong You, Weijia Duan, Shuxiang Li et al. Guidelines on the Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis (2021). *J Clin Transl Hepatol*. 2023; 11(3): 736–746. doi: 10.14218/JCTH.2022.00347 \ Reshetnyak VI, Maev IV. Pathophysiology of biochemical signs of primary biliary cholangitis. *Explor Dig Dis*. 2023;2:149–71. <https://doi.org/10.37349/edd.2023.00024> При этом повышенный уровень ГГТ может наблюдаться до появления увеличения активности ЩФ. Gerussi A. Gamma-Glutamyl Transferase in Patients With Primary Biliary Cholangitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2022 Dec;18(12):706-708. PMID: 36865589; PMCID: PMC9972602

Повышение активности ЩФ типично для ПБХ и наблюдается у подавляющего большинства пациентов. Но следует учитывать, что оно не является обязательным условием для диагностики ПБХ, и возможен ПБХ при нормальном уровне ЩФ. 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. doi: 10.1016/j.jaut.2019.01.005 (см. раздел 1.6.3 Особые формы ПБХ).

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

**Рекомендуется пациентам с установленным или предполагаемым диагнозом ПБХ выполнить определение активности АЛТ и АСТ (анализ крови биохимический общетерапевтический) для дифференциальной диагностики ПБХ, выявления признаков вариантного (перекрестного) синдрома ПБХ\АИГ**

Zhang F, Jia J, Cui R, Wang B, Wang H. Clinical features of forty patients with primary biliary cirrhosis. *Chin Med J (Engl)*. 2002 Jun;115(6):904-8. PMID: 12123563. \ 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 Sep;26(7):840-5. doi: 10.1111/j.1478-3231.2006.01304.x. PMID: 16911467. \EASL

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).**

**Комментарии:** Для ПБХ характерно умеренное повышение трансаминаз, может наблюдаться их нормальный уровень Reshetnyak VI. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2015 Jul 7;21(25):7683-708. doi: 10.3748/wjg.v21.i25.7683. PMID: 26167070; PMCID: PMC4491957 Zhang F, Jia J, Cui R, Wang B, Wang H. Clinical features of forty patients with primary biliary cirrhosis. *Chin Med J (Engl)*. 2002 Jun;115(6):904-8. PMID: 12123563. Reshetnyak VI, Maev IV. Pathophysiology of biochemical signs of primary biliary cholangitis. *Explor Dig Dis*. 2023;2:149-71. <https://doi.org/10.37349/edd.2023.00024> Если у пациента с ПБХ уровень АЛТ(АСТ) > 5 ВГН, следует обсуждать вопрос о возможном ПБХ\АИГ Boberg K.M, Chapman R.W., Hirschfield G.M. et al. on behalf of the International Autoimmune Hepatitis Group. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol*. 2011; 54(2): 374-385 (Подробнее в разделе 2.6.2.1 Диагностика вариантного ПБХ (ПБХ\АИГ, ПБХ\ПСХ).

Соотношение АСТ/АЛТ у пациентов с ПБХ исследовалось как возможный маркер развития ЦП 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 Sep;26(7):840-5. doi: 10.1111/j.1478-3231.2006.01304.x. PMID: 16911467. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** Alempijevic T, Krstic M, Jescic R, Jovanovic I, Sokic Milutinovic A, Kovacevic N, Krstic S, Popovic D. Biochemical markers for non-invasive assessment of disease stage in patients with primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2009 Feb 7;15(5):591-4. doi: 10.3748/wjg.15.591. PMID: 19195061; PMCID: PMC2653350 Показано, что повышение соотношения АСТ/АЛТ >1,1 является предиктором ЦП у пациентов с ПБХ. 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 Sep;26(7):840-5. doi: 10.1111/j.1478-3231.2006.01304.x. PMID: 16911467, хотя чувствительность этого метода низкая. Alempijevic T, Krstic M, Jescic R, Jovanovic I, Sokic Milutinovic A, Kovacevic N, Krstic S, Popovic D. Biochemical markers for non-invasive assessment of disease stage in patients with primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2009 Feb 7;15(5):591-4. doi: 10.3748/wjg.15.591. PMID: 19195061; PMCID: PMC2653350

**Рекомендуется пациентам с установленным или предполагаемым диагнозом ПБХ выполнить определение содержания общего билирубина и его фракций, альбумина (анализ крови биохимический общетерапевтический) для оценки функции печени, определения стадии заболевания и стратификации риска неблагоприятных исходов**

Ito T, Ishigami M, Morooka H, Yamamoto K, Imai N, Ishizu Y, Honda T, Nishimura D, Tada T, Yasuda S, Toyoda H, Kumada T, Fujishiro M. The albumin-bilirubin score as a predictor of outcomes in Japanese patients with PBC: an analysis using time-dependent ROC. *Sci Rep.* 2020 Oct 20;10(1):17812. doi: 10.1038/s41598-020-74732-3. PMID: 33082429; PMCID: PMC7576583. **Ошибка! Недопустимый**

**объект гиперссылки.** Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, Patanwala I, Pereira SP, Thain C, Thorburn D, Tiniakos D, Walmsley M, Webster G, Jones DEJ. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut.* 2018 Sep;67(9):1568-1594. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315259. . **Ошибка!**

**Недопустимый объект гиперссылки.** European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017 Jul;67(1):145-172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28427765.

## Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

**Комментарии.** На ранних стадиях ПБХ сывороточные концентрации альбумина и билирубина обычно не изменены. Повышение уровня общего билирубина и снижение сывороточного альбумина являются признаками продвинутой стадии заболевания, а также важными прогностическими маркерами. Hirschfield G.M., Dyson J.K., Graeme J. M.A. et al. The British Society of Gastroenterology/UKPBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut.* 2018; 0:1–27. doi:10.1136/gutjnl-2017-315259.

Внутрипеченочный холестаз при ПБХ по мере прогрессирования заболевания приводит к развитию гипербилирубинемии, преимущественно за счет конъюгированной (прямой, связанной) фракции, составляющей большую долю общего билирубина. Причиной развития конъюгированной гипербилирубинемии при ПБХ является прежде всего нарушение оттока желчи, вследствие повреждения и исчезновения желчных протоков [Reshetnyak VI, Maev IV. Pathophysiology of biochemical signs of primary biliary cholangitis. *Explor Dig Dis.* 2023;2:149–71. <https://doi.org/10.37349/edd.2023.00024> Выраженность гипербилирубинемии определяется тяжестью дуктопении и билиарного ступенчатого некроза. Corpechot C., Poujol-Robert A., Wendum D. et al. Biochemical markers of liver fibrosis and lymphocytic piecemeal necrosis in UDCA treated patients with primary biliary cirrhosis. *Liver Int.* 2004; 24: 187-193.

Сывороточный билирубин считается основным предиктором неблагоприятного исхода при ПБХ. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017; 67: 145–72. \\Lammers W.J., van Buuren H.R., Hirschfield G.M. 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. *Gastroenterol.* 2014; 147: 1338–1349. Он входит в основные индексы прогноза ПБХ (см. раздел 2.6.3. Стратификация рисков).

Следует отметить, что хотя повышение билирубина (холестатическая желтуха) обычно развивается на поздних стадиях ПБХ, оно может наблюдаться и при первичной манифестации. Так, в КИ показано, что в 9 % случаев холестатическая желтуха наблюдалась у пациентов с ранними гистологическими стадиями ПБХ, но морфологическими признаками выраженного поражения желчных протоков и длительного

**ХОЛЕСТАЗА** Nakanuma Y, Hosono M, Mizuno Y, Unoura M. Pathologic study of primary biliary cirrhosis of early histologic stages presenting cholestatic jaundice. Liver. 1988 Dec;8(6):319-24. doi: 10.1111/j.1600-0676.1988.tb01010.x. PMID: 3216771.

Уровень белков сыворотки крови у пациентов с ПБХ длительное время сохраняется в пределах референтных значений. При печеночной недостаточности развивается снижение уровня альбумина при сохраняющемся нормальном либо незначительно сниженном уровне общего белка. Reshetnyak VI, Maev IV. Pathophysiology of biochemical signs of primary biliary cholangitis. Explor Dig Dis. 2023;2:149–71. <https://doi.org/10.37349/edd.2023.00024> **Альбумин сыворотки крови – не только показатель синтетической функции печени, но и маркер нутриционных нарушений и важный фактор прогноза.** Chan AW, Chan RC, Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan HL, To KF. New simple prognostic score for primary biliary cirrhosis: Albumin-bilirubin score. J Gastroenterol Hepatol. 2015 Sep;30(9):1391-6. doi: 10.1111/jgh.12938. PMID: 25753927. \ \ Reshetnyak VI, Maev IV. Pathophysiology of biochemical signs of primary biliary cholangitis. Explor Dig Dis. 2023;2:149–71. <https://doi.org/10.37349/edd.2023.00024>

На основании уровней сывороточного альбумина и билирубина может быть оценена печеночная функция по шкале альбумина–билирубина (ALBI). В КИ с участием 409 пациентов с первичным ПБХ площади под ROC-кривыми (AUROC) в каждой временной точке 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. Ito T, Ishigami M, Morooka H, Yamamoto K, Imai N, Ishizu Y, Honda T, Nishimura D, Tada T, Yasuda S, Toyoda H, Kumada T, Fujishiro M. The albumin-bilirubin score as a predictor of outcomes in Japanese patients with PBC: an analysis using time-dependent ROC. Sci Rep. 2020 Oct 20;10(1):17812. doi: 10.1038/s41598-020-74732-3. PMID: 33082429; PMCID: PMC7576583. В другом исследовании пороговое значение ALBI=-2,24, эффективно выявляло пациентов с положительным ответом на терапию УДХК, а ALBI= -2,07 эффективно исключал пациентов с ПБХ с низким риском 5-летних событий, связанных с печенью Tababi R, Mrabet S, Akkari I, Harbi R, Jazia EB. Prognostic scores in primary biliary cholangitis. Future Sci OA. 2024 May 14;10(1):FSO975. doi: 10.2144/fsoa-2023-0203. PMID: 38817394; PMCID: PMC11137771. Преимуществом этого метода является то, что он легко рассчитывается с помощью объективных анализов крови без субъективных факторов и инвазивных процедур Reshetnyak VI, Maev IV. Pathophysiology of biochemical signs of primary biliary cholangitis. Explor Dig Dis. 2023;2:149–71. <https://doi.org/10.37349/edd.2023.00024>

Вышеуказанные лабораторные показатели используются для определения прогностического класса ЦП по Чайльд–Пью и расчета MELD (см. Приложения) [Клинические рекомендации 715\_2. Цирроз и фиброз печени]

## **Рекомендуется пациентам с ПБХ выполнить определение общего анализа мочи для выявления ассоциированных заболеваний**

Bansal T, Takou A, Khwaja A. Progressive chronic kidney disease secondary to tubulointerstitial nephritis in primary biliary cirrhosis. Clin Kidney J. 2012 Oct;5(5):442-4. doi: 10.1093/ckj/sfs085. \ \ Parés A, Rimola A, Bruguera M, Mas E, Rodés J. Renal tubular acidosis in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology. 1981 Apr;80(4):681-6. PMID: 7202940 Parés A, Rimola A, Bruguera M, Mas E, Rodés J. Renal tubular acidosis in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology. 1981 Apr;80(4):681-6. \ \ \ Prince ML, Ducker SJ, James OF. Case-control studies of risk factors for primary biliary cirrhosis in two United Kingdom populations. Gut. 2010 Apr;59(4):508-12. doi: 10.1136/gut.2009.184218. PMID: 20332522. \ \ Parikh-Patel A, Gold EB, Worman H, Krivy KE, Gershwin ME. Risk factors for primary biliary cirrhosis in a cohort of patients from the united

states. *Hepatology*. 2001 Jan;33(1):16-21. doi: 10.1053/jhep.2001.21165. \\\\ Corpechot C, Chrétien Y, Chazouillères O, Poupon R. Demographic, lifestyle, medical and familial factors associated with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 2010 Jul;53(1):162-9. doi: 10.1016/j.jhep.2010.02.019.

### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).**

**Комментарий.** В нескольких крупномасштабных исследованиях случай-контроль показана ассоциация ПБХ с рецидивирующей инфекцией мочевыводящих путей Prince MI, Ducker SJ, James OF. Case-control studies of risk factors for primary biliary cirrhosis in two United Kingdom populations. *Gut*. 2010 Apr;59(4):508-12. doi: 10.1136/gut.2009.184218. PMID: 20332522. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.**

Parikh-Patel A, Gold EB, Worman H, Krivy KE, Gershwin ME. Risk factors for primary biliary cirrhosis in a cohort of patients from the united states. *Hepatology*. 2001 Jan;33(1):16-21. doi: 10.1053/jhep.2001.21165. PMID: 11124815. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.**

Corpechot C, Chrétien Y, Chazouillères O, Poupon R. Demographic, lifestyle, medical and familial factors associated with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 2010 Jul;53(1):162-9. doi: 10.1016/j.jhep.2010.02.019. Epub 2010 Mar 31. PMID: 20471130. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.**

**Недопустимый объект гиперссылки.** Кроме того, ПБХ ассоциирован с рядом заболеваний почек, прежде всего с дистальным почечным канальцевым ацидозом Shi X, Guo T, Wen Y, et al. *Rare renal proximal tubular dysfunctions in primary biliary cholangitis*. *Ren Fail*. 2024;46(1):2302409. doi:10.1080/0886022X.2024.2302409

**Рекомендуется отдельным пациентам с ПБХ выполнить определение креатинина, натрия, калия (анализ крови биохимический общетерапевтический) для функции почек, выявления ассоциированных с ПБХ заболеваний и осложнений**

Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, Patanwala I, Pereira SP, Thain C, Thorburn D, Tiniakos D, Walmsley M, Webster G, Jones DEJ. *The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines*. *Gut*. 2018 Sep;67(9):1568-1594. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315259. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29593060; PMCID: PMC6109281.

**Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** Bansal T, Takou A, Khwaja A. Progressive chronic kidney disease secondary to tubulointerstitial nephritis in primary biliary cirrhosis. *Clin Kidney J*. 2012 Oct;5(5):442-4. doi: 10.1093/ckj/sfs085. Epub 2012 Aug 20. PMID: 26019824; PMCID: PMC4432406

### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 4).**

**Комментарий.** ПБХ ассоциирован с заболеваниями почек, чаще всего наблюдается дистальный почечный канальцевый ацидоз (по некоторым данным у трети пациентов), реже - синдром Фанкони, мембранозная нефропатия, микроскопический полиангиит и тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН) [Bansal T, Takou A, Khwaja A. Progressive chronic kidney disease secondary to tubulointerstitial nephritis in primary biliary cirrhosis. *Clin Kidney J*. 2012 Oct;5(5):442-4. doi: 10.1093/ckj/sfs085. Epub 2012 Aug 20. PMID: 26019824; PMCID: PMC4432406]. Shi, X., Guo, T., Wen, Y., Ye, W., Ye, W., Zheng, K., ... Chen, L. (2024). Rare renal proximal tubular dysfunctions in primary biliary cholangitis. *Renal Failure*, 46(1). <https://doi.org/10.1080/0886022X.2024.2302409> Parés A, Rimola A, Bruguera M, Mas E, Rodés J. Renal tubular acidosis in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1981 Apr;80(4):681-6. PMID: 7202940 Parés A, Rimola A, Bruguera M, Mas E, Rodés J. Renal tubular acidosis in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1981 Apr;80(4):681-6. PMID: 7202940. Elitok S, Sidler M, Bieringer M, Mohebbi N, Schneider W, Wagner CA. A patient with chronic kidney disease, primary biliary cirrhosis and metabolic acidosis. *Clin Kidney J*. 2019 Jun 21;13(3):463-467. doi: 10.1093/ckj/sfz059. PMID: 32699627; PMCID: PMC7367120.

Это определяет необходимость оценки при ПБХ функции почек. Повышение креатинина –

признак нарушения функции почек, оценка которой проводится с расчетом показателя скорости клубочковой фильтрации. Снижение уровня креатинина отражает дефицит мышечной ткани (саркопению) и является неблагоприятным прогностическим маркером. Slack A, Yeoman A, Wendon J. Renal dysfunction in chronic liver disease. *Crit Care*. 2010; 14(2): 214. doi: 10.1186/cc8855 **Оценка состояния почек важна при планировании терапии #фибратами** Carrion AF, Lindor KD, Levy C. Safety of fibrates in cholestatic liver diseases. *Liver Int*. 2021 Jun;41(6):1335-1343. doi: 10.1111/liv.14871. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33751787. **И на поздних стадиях заболевания. У пациентов с ЦП креатинин используется для расчета MELD (см. Приложение) [Клинические рекомендации 715\_2. Цирроз и фиброз печени]**

Изменение уровня калия при ПБХ обычно вторично по отношению к заболеванию почек. Может развиваться как гипокалиемия, так и гиперкалиемия. Dong, Kai-Hui MD; Fang, Yi-Na MD; Wen, Xiao-Yu MD, PhD\*; Jin, Qing-Long MD, PhD\*. Primary biliary cirrhosis with refractory hypokalemia: A case report. *Medicine* 97(48):p e13172, November 2018. | DOI: 10.1097/MD.00000000000013172 **следует учитывать, что хронические заболевания печени являются фактором риска развития рецидивирующей гиперкалиемии** Ahdoon R.S., Hsiung J.T., Agiro A. et al. Liver Disease Is a Risk Factor for Recurrent Hyperkalemia: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med*. 2023; 12(14): 4562. doi: 10.3390/jcm12144562 **Гипонатриемия у пациентов с заболеваниями печени, включая ПБХ, ассоциирована с повышением смертности и снижением качества жизни, обычно наблюдается у пациентов с декомпенсированным ЦП и печеночной недостаточностью.** Yau A.A., Buchkremer F. Hyponatremia in the Context of Liver Disease. *Adv Kidney Dis Health*. 2024; 31(2):139-146. doi: 10.1053/j.akdh.2023.12.009. **Следует учитывать, что имеющаяся у пациентов с ПБХ гиперлипидемия может влиять на определяемые уровни электролитов (в особенности при использовании косвенных методов измерения), приводя к ложному снижению их значений** Midhat S Farooqi , Ibrahim A Hashim A Woman with Primary Biliary Cirrhosis and Hyponatremia *Clinical Chemistry*, Volume 61, Issue 8, 1 August 2015, Pages 1028–1031, <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.229773>

**Рекомендуется пациентам с предполагаемым и установленным ПБХ выполнение коагулограммы, включающей международное нормализованное отношение и/или протромбин для оценки тяжести заболевания, функции печени и косвенной оценки риска кровотечения\тромбоза**

Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, Patanwala I, Pereira SP, Thain C, Thorburn D, Tiniakos D, Walmsley M, Webster G, Jones DEJ. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut*. 2018 Sep;67(9):1568-1594. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315259. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29593060; PMCID: PMC6109281.

**Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** Sultana, H.; Komai, M.; Shirakawa, H. The Role of Vitamin K in Cholestatic Liver Disease. *Nutrients* 2021, 13, 2515. <https://doi.org/10.3390/nu13082515> **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** 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 Mar;26(3):554-9. doi: 10.1016/s0168-8278(97)80420-5. PMID: 9075662.

**Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 4)**

**Комментарии.** На ранней стадии ПБХ лабораторные показатели прокоагуляции, антикоагуляции и фибринолиза остаются в пределах нормы . Reshetnyak VI, Maev IV. Pathophysiology of biochemical signs of primary biliary cholangitis. *Explor Dig Dis.* 2023;2:149–71. <https://doi.org/10.37349/edd.2023.00024> Но у части пациентов может возникать гиперкоагуляция, 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 Mar;26(3):554-9. doi: 10.1016/s0168-8278(97)80420-5. PMID: 9075662.

При развитии печеночной недостаточности при ПБХ отмечается снижение синтеза плазменных факторов коагуляции, что находит отражение в повышении МНО Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маевская М.В. и др. Клинические рекомендации "Цирроз и фиброз печени» (проект рекомендаций на сайте <https://www.rsls.ru/ru>) 2025: 175. Reshetnyak VI, Maev IV. Pathophysiology of biochemical signs of primary biliary cholangitis. *Explor Dig Dis.* 2023;2:149–71. <https://doi.org/10.37349/edd.2023.00024>

Следует учитывать, что при поздних стадиях ПБХ повышение МНО может быть результатом не снижения функции печени, а дефицита витамина К Sultana, H.; Komai, M.; Shirakawa, H. The Role of Vitamin K in Cholestatic Liver Disease. *Nutrients* 2021, 13, 2515. <https://doi.org/10.3390/nu13082515>

У некоторых пациентов с ПБХ снижение белоксинтезирующей функции гепатоцитов приводит к снижению синтеза факторов свёртывания крови (II, VII, IX, X и XIII) в меньшей степени, чем естественных антикоагулянтов (протеина S, протеина С и/или антитромбина III), что может способствовать повышенному тромбообразованию Reshetnyak VI, Maev IV. Pathophysiology of biochemical signs of primary biliary cholangitis. *Explor Dig Dis.* 2023;2:149–71. <https://doi.org/10.37349/edd.2023.00024>

**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, суммарные антитела классов М и G к ядерному антигену (anti-HBc-суммарные) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови; суммарные антитела классов М и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови.**

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017 Jul;67(1):145-172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28427765.

**Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)**

**Рекомендуется пациентам с ПБХ выполнить исследование уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов в крови для выявления нарушений липидного обмена.**

Hirschfield G.M., Dyson J.K., Graeme J.M.A. et al. The British Society of Gastroenterology/UKPBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. Gut. 2018; doi: 10.1136/gutjnl-2017-315259 \\[Longo, M. Crosignani, A. Battezzati, P.M. Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis Gut. 2002; 51:265-269].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)**

**Комментарии.** Гиперлипидемия является типичным проявлением холестаза. Уровень липидов в сыворотке повышен у 80% пациентов с ПБХ [Longo, M. Crosignani, A. Battezzati, P.M. Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis Gut. 2002; 51:265-269].

Характер липидных нарушений при ПБХ отличается от такового при других состояниях. Характерно повышение общего холестерина, который не имеет негативного влияния на кардиоваскулярный риск у пациентов с ПБХ Allocca M., Crosignani A., Gritti A. et al. Hypercholesterolaemia is not associated with early atherosclerotic lesions in primary biliary cirrhosis. Gut. 2006; 55: 1795–1800. На ранней стадии ПБХ повышается содержание ЛПОНП и ЛПНП, и значительно повышается ЛПВП. По мере прогрессирования заболевания уровень ЛПНП может увеличиваться, а ЛПВП - снижаться (но остается повышенным). Часть избыточного ЛПНП при ПБХ состоит из аномальной липопротеиновой частицы (липопротеина X), которая богата свободным холестерином и фосфолипидами и является антиатерогенным. Уровень триглицеридов обычно нормальный или слегка повышен. [Jahn, C.E. Schaefer, E.J. Taam, L.A. Lipoprotein abnormalities in primary biliary cirrhosis. Association with hepatic lipase inhibition as well as altered cholesterol esterification Gastroenterology. 1985; 89:1266-1278; Allocca, M. Crosignani, A. Gritti, A. Hypercholesterolaemia is not associated with early atherosclerotic lesions in primary biliary cirrhosis Gut. 2006; 55:1795-1800].Maillette de Buy Wenniger L., Beuers U. Bile salts and cholestasis. Dig Liver Dis. 2010; 42: 409–418.

Клиническое значение имеет то, что поскольку у пациентов с ПБХ повышен преимущественно уровень ЛПВП, но не ЛПНП, у них не возникает повышенного риска смерти от атеросклеротических заболеваний (в отличие от пациентов с гиперлипидемией без ПБХ) Longo M., Crosignani A., Battezzati P.M. et al. Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis. Gut. 2002; 51: 265–269. \ Allocca M., Crosignani A., Gritti A. et al. Hypercholesterolaemia is not associated with early atherosclerotic lesions in primary biliary cirrhosis. Gut. 2006; 55: 1795–1800.

Оценка сердечно-сосудистых рисков при ПБХ и гиперлипидемии рассмотрена в разделе 2.6.3. «Стратификация рисков».

**Не рекомендуется при ПБХ в рутинной клинической практике использовать лабораторные патентованные и непатентованные тесты для неинвазивной диагностики фиброза**

European Association for the Study of the Liver Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guideline Panel; Chair.; EASL Governing Board representative.; Panel members: EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis-2021 update. J 2021 Hepatol. 75(3):659–689. doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.025 \\ Danis N, Gunsar F, Yilmaz F, Nart D, Turan I,

## Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 3)

**Комментарии.** Неинвазивные лабораторные тесты 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 непатентованных 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).

The diagnostic performance of non-invasive fibrosis markers for predicting fibrosis in primary biliary cholangitis patients December 2024 Turkish Journal of Clinics and Laboratory 15(4) DOI: 10.18663/tjel.1594235 ∥ Li Y, Zhang MJ, Wang XH, Li SH. Novel noninvasive indices for the assessment of liver fibrosis in primary biliary cholangitis. Biomed Rep. 2023 Nov 13;20(1):1. doi: 10.3892/br.2023.1689. PMID: 38222865; PMCID: PMC10784874. ∥∥∥ Danis N, Gunsar F, Yilmaz F, Nart D, Turan I, Karasu Z, Ersoz G, Akarca US, Ozutemiz O. Performance of non-invasive fibrosis markers in biopsy-proven liver disorders. Hepatol Forum. 2024 Nov 29;6(1):16-21. doi: 10.14744/hf.2024.2024.0024. PMID: 40255951; PMCID: PMC12008458. ∥∥∥ Wang, Zhongfeng PhDa; Liu, Xu PhDa; Xu, Hongqin PhDa; Qu, Limei PhDb; Zhang, Dezhi PhDc; Gao, Pujun PhDa,\*. Platelet count to spleen thickness ratio is related to histologic severity of primary biliary cholangitis. Medicine 97(7):p e9843, February 2018. | DOI: 10.1097/MD.0000000000009843 ∥∥∥ 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 Sep 9;10:103. doi: 10.1186/1471-230X-10-103. PMID: 20828377; PMCID: PMC2944336. ∥∥ Mayo MJ, Parkes J, Adams-Huet B, Combes B, Mills AS, Markin RS, Rubin R, Wheeler D, Contos M, West AB, Saldana S, Getachew Y, Butsch R, Luketic V, Peters M, Di Bisceglie A, Bass N, Lake J, Boyer T, Martinez E, Boyer J, Garcia-Tsao G, Barnes D, Rosenberg WM. Prediction of clinical outcomes in primary biliary cirrhosis by serum enhanced liver fibrosis assay. Hepatology. 2008 Nov;48(5):1549-57. doi: 10.1002/hep.22517. PMID: 18846542; PMCID: PMC2597274. ∥∥∥ Wang, Zhongfeng PhDa; Liu, Xu PhDa; Xu, Hongqin PhDa; Qu, Limei PhDb; Zhang, Dezhi PhDc; Gao, Pujun PhDa,\*. Platelet count to spleen thickness ratio is related to histologic severity of primary biliary cholangitis. Medicine 97(7):p e9843, February 2018. | DOI: 10.1097/MD.0000000000009843 ∥ Alempijevic T, Krstic M, Jescic R, Jovanovic I, Sokic Milutinovic A, Kovacevic N, Krstic S, Popovic D. Biochemical markers for non-invasive assessment of disease stage in patients with primary biliary cirrhosis. World J Gastroenterol. 2009 Feb 7;15(5):591-4. doi: 10.3748/wjg.15.591. PMID: 19195061; PMCID: PMC2653350. ∥∥ Martinez, Melissa MD1; Lammert, Craig MD2; Chalasani, Naga MD, FACP2; Vuppalanchi, Raj MD2. Role of FibroScan® and FIB-4 for the Diagnosis of Cirrhosis in Patients With Primary Biliary Cirrhosis: 2060. American Journal of Gastroenterology 110():p S866, October 2015. ∥ 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>

Считается, что сывороточные тесты для оценки фиброза должны иметь область под ROC-кривой 0,85–0,90, Alempijevic T, Krstic M, Jescic R, Jovanovic I, Sokic Milutinovic A, Kovacevic N, Krstic S, Popovic D. Biochemical markers for non-invasive assessment of disease stage in patients with primary biliary cirrhosis. World J Gastroenterol. 2009 Feb 7;15(5):591-4. doi: 10.3748/wjg.15.591. PMID: 19195061; PMCID: PMC2653350, но при ПБХ изучавшиеся тесты не достигают указанных значений в большинстве исследований. Соответственно, они могут использоваться для ориентировочного стадирования ПБХ только при недоступности инструментальных методов (эластографии). Наиболее изучены при ПБХ тесты APRI и ELF (см. также раздел 2.6.3. Стратификация рисков)

**Рекомендуется у пациентов с ПБХ на стадии ЦП определять объем дополнительных лабораторных и инструментальных обследований в соответствии с актуальной**

## версией клинических рекомендаций 715\_2 "Цирроз и фиброз печени" для своевременного выявления осложнений

Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маевская М.В. и др. Клинические рекомендации "Цирроз и фиброз печени» (проект рекомендаций на сайте <https://www.rsls.ru/ru>) 2025: 175.

### Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

#### 2.3.2. Иммунологическая диагностика

- **Рекомендуется у пациентов с повышением активности ЩФ в сыворотке крови и/или другими признаками хронического холестаза выполнить исследование сывороточного уровня антимитохондриальных антител (АМА или АМА-М2) для диагностики и дифференциальной диагностики ПБХ. Исследование выполняется методом непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ) на тканевом комплексе криосрезов печени/почки/желудка лабораторных животных (диагностический титр  $\geq 1:160$ ) или методом иммуноферментного анализа (ИФА)** [Hu S, Zhao F, Wang Q, Chen WX. 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: 1533–42. DOI: 10.1515/ccm-2013-0926. || European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017;67:145–72. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022. || Lindor KD, Bowls CL, 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. doi: 10.1002/hep.30145. || 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. || Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, Patanwala I, Pereira SP, Thain C, Thorburn D, Tiniakos D, Walmsley M, Webster G, Jones DEJ. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut.* 2018;67(9):1568-1594. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315259. || You H, Ma X, Efe C, Wang G, Jeong SH, Abe K, Duan W, Chen S, Kong Y, Zhang D, Wei L, Wang FS, Lin HC, Yang JM, Tanwadee T, Gani RA, Payawal DA, Sharma BC, Hou J, Yokosuka O, Dokmeci AK, Crawford D, Kao JH, Piratvisuth T, Suh DJ, Lesmana LA, Sollano J, Lau G, Sarin SK, Omata M, Tanaka A, Jia J. APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Hepatol Int.* 2022;16(1):1-23. doi: 10.1007/s12072-021-10276-6. || You H, Duan W, Li S, Lv T, Chen S, Lu L, Ma X, Han Y, Nan Y, Xu X, Duan Z, Wei L, Jia J, Zhuang H; Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines on the Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis (2021). *J Clin Transl Hepatol.* 2023;11(3):736-746. doi: 10.14218/JCTH.2022.00347. || Bowls CL, Gershwin ME. The diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):441-4. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.041. || Younossi ZM, Bernstein D, Shiffman ML, Kwo P, Kim WR, Kowdley KV, Jacobson IM. Diagnosis and management of primary biliary cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(1):48-63. doi: 10.1038/s41395-018-0390-3. PMID: 30429590. || Muñoz-Sánchez G, Pérez-Isidro A, Ortiz de Landazuri I, López-Gómez A, Bravo-Gallego LY, García-Ormaechea M, Julià MR, Viñas O, Ruiz-Ortiz E, On Behalf Of The Geai-Sei Workshop Participants. Working algorithms and detection methods of autoantibodies in autoimmune liver disease: a nationwide study. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(3):697. DOI: 10.3390/diagnostics12030697.].

### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

**Комментарии:** Сывороточные АМА являются основными иммунологическими маркерами ПБХ, обнаружение их входит в диагностические критерии ПБХ, а также служит

предиктором его развития за 5-10 лет до клинической манифестации заболевания [European Association for the Study of the Liver. *EASL clinical practice guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol.* 2017;67:145–72. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022. || Lindor KD, Bowlus CL, 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. doi: 10.1002/hep.30145. || Bowlus CL, Gershwin ME. *The diagnosis of primary biliary cirrhosis. Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):441-4. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.041. || 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):2606-12. doi: 10.3748/wjg.v20.i10.2606. || Ellez HI, Danis N, Akarca US. *Evaluation of patients with positive anti-mitochondrial antibody and normal alkaline phosphatase levels for primary biliary cholangitis. Acta Gastroenterol Belg.* 2024;87(2):282-286. doi: 10.51821/87.2.12041. || Li H, Liu S, Wang X, Feng X, Wang S, Zhang Y, Zhang F, Wang L, Xu T, Li Y. *Prediction of primary biliary cholangitis among health check-up population with anti-mitochondrial M2 antibody positive. Clin Mol Hepatol.* 2025;31(2):474-488. doi: 10.3350/cmh.2024.0416.].

АМА – гетерогенная группа аутоантител, реагирующих с различными белками, расположенными на внутренней и наружной мембранах митохондрий (M1-M9). Для ПБХ характерны субтипы АМА, направленные против белков M2, M4, M8 и M9. При ПБХ АМА вырабатываются преимущественно к антигену внутренней мембраны митохондрий M2, представляющему собой E2-субъединицу пируватдегидрогеназного комплекса (PDH-E2/M2), входящего в состав дегидрогеназных комплексов 2-оксикислот (2-OADC). АМА-M2 (АМА к PDH-E2/M2) – патогномоничный, наиболее специфичный маркер ПБХ, встречающийся у 90-95% пациентов с данным заболеванием [Lindor KD, Bowlus CL, 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. doi: 10.1002/hep.30145. || 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):2606-12. doi: 10.3748/wjg.v20.i10.2606. || Leung KK, Hirschfield GM. *Autoantibodies in primary biliary cholangitis. Clin Liver Dis.* 2022;26(4):613-627. doi: 10.1016/j.cld.2022.06.004.].

Прочие разновидности ПБХ-ассоциированных АМА распознают другие компоненты 2-OADC (E2-субъединицу оксоглутаратдегидрогеназного комплекса (OGDC-E2), E2-субъединицу дегидрогеназного комплекса 2-оксикислот с разветвленной цепью (BCOADC-E2), E1 $\alpha$ -субъединицу и E3 - связывающий белок PDH), однако выявляются реже, чем АМА-M2 [Bowlus CL, Gershwin ME *The diagnosis of primary biliary cirrhosis. Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):441-4. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.041. || 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):2606-12. doi: 10.3748/wjg.v20.i10.2606. || Muñoz-Sánchez G, Pérez-Isidro A, Ortiz de Landazuri I, López-Gómez A, Bravo-Gallego LY, García-Ormaechea M, Julià MR, Viñas O, Ruiz-Ortiz E, On Behalf Of The Geai-Sei Workshop Participants. *Working algorithms and detection methods of autoantibodies in autoimmune liver disease: a nationwide study. Diagnostics (Basel).* 2022;12(3):697. doi: 10.3390/diagnostics12030697. || Bogdanos DP, Invernizzi P, Mackay IR, Vergani D. *Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges. World J Gastroenterol.* 2008; 14 (21): 3374-87. doi: 10.3748/wjg.14.3374.].

Первичное (скрининговое) исследование АМА в сыворотке крови обычно выполняется методом НРИФ с использованием в качестве субстрата тканевого комплекса криосрезов печени/почек/желудка крыс (мышей) 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. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-11-666-671> Антимитохондриальные антитела при ПБХ могут быть выявлены на тройном субстрате печени/почки/желудка крысы, благодаря характерному связыванию АМА в проксимальных почечных канальцах и эпителии желез желудка, У пациентов с

положительными результатами скринингового определения АМА в НРИФ может быть выполнено выявление специфичных для ПБХ АМА-М2 подтверждающими методами твердофазного иммунного анализа на основе ИФА, иммуноблота (ИБ), хемиллюминисцентного и мультиплексного иммунного анализа (ХЛИА и МИА), наиболее часто – с помощью ИФА [European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017;67:145–72. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022. \\\ Lindor KD, Bowlus CL, 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. doi: 10.1002/hep.30145. \\\ Muñoz-Sánchez G, Pérez-Isidro A, Ortiz de Landazuri I, López-Gómez A, Bravo-Gallego LY, Garcia-Ormaechea M, Julià MR, Viñas O, Ruiz-Ortiz E, On Behalf Of The Geai-Sei Workshop Participants. Working algorithms and detection methods of autoantibodies in autoimmune liver disease: a nationwide study. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(3):697. doi: 10.3390/diagnostics12030697. \\\ Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, Conrad K, Francescantonio PLC, Fritzlér MJ, Garcia de la Torre I, Herold M, Klotz W, Cruvinel WM, Mimori T, von Muhlen C, Satoh M, Chan EK. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78(7):879-889. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214436. \\\ Sebode M, Weiler-Normann C, Liwinski T, Schramm C. Autoantibodies in autoimmune liver disease-clinical and diagnostic relevance. *Front Immunol.* 2018;9:609. doi: 10.3389/fimmu.2018.00609. \\\ \\\ Gaiani F, Minerba R, Picanza A, Russo A, Melegari A, De Santis E, Trenti T, Belloni L, Peveri S, Aloe R, Ferrari C, Laghi L, de'Angelis GL, Bonaguri C. Optimization of laboratory diagnostics of primary biliary cholangitis: when solid-phase assays and immunofluorescence combine. *J Clin Med.* 2022;11(17):5238. doi: 10.3390/jcm11175238.].

По данным метаанализа 24 КИ (включал 2992 пациентов 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 (ДС) (97,8%). [Hu S, Zhao F, Wang Q, Chen WX. 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: 1533–42. DOI: 10.1515/cclm-2013-0926.]. Сходные показатели чувствительности и специфичности АМА в НРИФ на тканевых срезах и АМА-М2 методом ИФА, позволяют использовать ИФА не только в качестве подтверждающего, но и скринингового теста [Hu S, Zhao F, Wang Q, Chen WX. 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: 1533–42. DOI: 10.1515/cclm-2013-0926. \\\ Gaiani F, Minerba R, Picanza A, Russo A, Melegari A, De Santis E, Trenti T, Belloni L, Peveri S, Aloe R, Ferrari C, Laghi L, de'Angelis GL, Bonaguri C. Optimization of laboratory diagnostics of primary biliary cholangitis: when solid-phase assays and immunofluorescence combine. *J Clin Med.* 2022;11(17):5238. doi: 10.3390/jcm11175238. \\\ 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. doi: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-11-666-671>.]. Выявление АМА-М2 методом линейного ИБ, имеющего высокую специфичность, но более низкую чувствительность по сравнению с ИФА, применяется для подтверждения положительных результатов скринингового исследования АМА в НРИФ при необходимости [Saito H, Takahashi A, Abe K, Okai K, Katsushima F, Monoe K, Kanno Y, Ohira H. Autoantibodies by line immunoassay in patients with primary biliary cirrhosis. *Fukushima J Med Sci.* 2012;58(2):107-16. doi: 10.5387/fms.58.107. \\\ 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):2606-12. doi: 10.3748/wjg.v20.i10.2606. \\\ 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. doi: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-11-666-671>.].

Если пациенту было выполнено НРИФ на клеточной линии HEp-2, то наличие АМА может быть предположено благодаря митохондриальному/ретикулярному окрашиванию цитоплазмы

(тип свечения цитоплазматический, митохондриальный - АС-21 в соответствии с номенклатурой Международного консенсуса по паттернам антинуклеарных антител (International consensus on ANA patterns - ICAP), диагностический титр  $\geq 1:160$  Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, Conrad K, Francescantonio PLC, Fritzler MJ, Garcia de la Torre I, Herold M, Klotz W, Cruvinel WM, Mimori T, von Muhlen C, Satoh M, Chan EK. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78(7):879-889. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214436. Сходный с АМА тип свечения демонстрируют и другие цитоплазматические аутоантитела, например, антитела к кардиолипину. 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. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-11-666-671> Выявление антител с помощью НРИФ целесообразно подтверждать антиген-специфическими тестами, в том числе ИФА, лайн-блотом или иммунохемилюминесценцией.

Следует учитывать, что уровни АМА и АМА-М2 в сыворотке крови не коррелируют с активностью и тяжестью течения ПБХ [Czaja A.J. Autoantibodies as prognostic markers in autoimmune liver disease. *Dig Dis Sci.* 2010; 55 (8): 2144–61. DOI: 10.1007/s10620-010-1268-4.].

Описано несколько минорных субтипов АМА, кроме того АМА встречаются у ряда больных с лимитированной склеродермией. Определение других субтипов АМА, в том числе, антител к OGDC-E2, VCOADC-E2, E1 $\alpha$  и E3-связывающему белку PDH, а также антител к рекомбинантному антигену MIT3, содержащему иммунодоминантные участки PDH-E2, VCOAD-E2, OGDC-E2, осуществляется с помощью ИФА, ХЛИА и ИБ и обычно не требуется в рутинной клинической практике [Bowlus CL, Gershwin ME The diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):441-4. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.041. || Bogdanos DP, Invernizzi P, Mackay IR, Vergani D. Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges. *World J Gastroenterol.* 2008; 14 (21): 3374-87. doi: 10.3748/wjg.14.3374. || Muñoz-Sánchez G, Pérez-Isidro A, Ortiz de Landazuri I, López-Gómez A, Bravo-Gallego LY, García-Ormaechea M, Julià MR, Viñas O, Ruiz-Ortiz E, On Behalf Of The Geai-Sei Workshop Participants. Working algorithms and detection methods of autoantibodies in autoimmune liver disease: a nationwide study. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(3):697. doi: 10.3390/diagnostics12030697. || Gaiani F, Minerba R, Picanza A, Russo A, Melegari A, De Santis E, Trenti T, Belloni L, Peveri S, Aloe R, Ferrari C, Laghi L, de'Angelis GL, Bonaguri C. Optimization of laboratory diagnostics of primary biliary cholangitis: when solid-phase assays and immunofluorescence combine. *J Clin Med.* 2022;11(17):5238. doi: 10.3390/jcm11175238. || 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. doi: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-8-464-474>. || 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. doi: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-11-666-671>.].

- **Рекомендуется у АМА-негативных пациентов с предполагаемым ПБХ выполнить определение сывороточных ПБХ-специфических антинуклеарных антител к sp100 и gp210 методом НРИФ на клеточной линии HEp-2 (определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК, ядерные типы свечения АС-6 и АС-12, диагностические титры  $\geq 1:160$ ) с последующим**

## выполнением иммуноблотинга в качестве подтверждающего теста для диагностики ПБХ

[Hu SL, Zhao FR, Hu Q, Chen WX. Meta-analysis assessment of GP210 and SP100 for the diagnosis of primary biliary cirrhosis. *PLoS One*. 2014;9(7):e101916. doi: 10.1371/journal.pone.0101916. PMID: 25010534; PMCID: PMC4092088.]\ \ Zhang Q, Liu Z, Wu S, Duan W, Chen S, Ou X, You H, Kong Y, Jia J. Meta-analysis of antinuclear antibodies in the diagnosis of antimitochondrial antibody-negative primary biliary cholangitis. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:8959103. doi: 10.1155/2019/8959103.]\ \ European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67:145–72. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022.]\ \ Lindor KD, Bowlus CL, 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. doi: 10.1002/hep.30145.]\ \ 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.]\ \ Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, Patanwala I, Pereira SP, Thain C, Thorburn D, Tiniakos D, Walmsley M, Webster G, Jones DEJ. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut*. 2018;67(9):1568–1594. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315259.]\ \ You H, Ma X, Efe C, Wang G, Jeong SH, Abe K, Duan W, Chen S, Kong Y, Zhang D, Wei L, Wang FS, Lin HC, Yang JM, Tanwadee T, Gani RA, Payawal DA, Sharma BC, Hou J, Yokosuka O, Dokmeci AK, Crawford D, Kao JH, Piratvisuth T, Suh DJ, Lesmana LA, Sollano J, Lau G, Sarin SK, Omata M, Tanaka A, Jia J. APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Hepatol Int*. 2022;16(1):1–23. doi: 10.1007/s12072-021-10276-6.]\ \ You H, Duan W, Li S, Lv T, Chen S, Lu L, Ma X, Han Y, Nan Y, Xu X, Duan Z, Wei L, Jia J, Zhuang H: Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines on the diagnosis and management of primary biliary cholangitis (2021). *J Clin Transl Hepatol*. 2023;11(3):736–746. doi: 10.14218/JCTH.2022.00347.]\ \ Bowlus CL, Gershwin ME. The diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):441–4. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.041.]\ \ Younossi ZM, Bernstein D, Shiffman ML, Kwo P, Kim WR, Kowdley KV, Jacobson IM. Diagnosis and management of primary biliary cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(1):48–63. doi: 10.1038/s41395-018-0390-3. PMID: 30429590.]\ \ Muñoz-Sánchez G, Pérez-Isidro A, Ortiz de Landazuri I, López-Gómez A, Bravo-Gallego LY, García-Ormaechea M, Julià MR, Viñas O, Ruiz-Ortiz E, On Behalf Of The Geai-Sei Workshop Participants. Working algorithms and detection methods of autoantibodies in autoimmune liver disease: a nationwide study. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(3):697. DOI: 10.3390/diagnostics12030697.].

- **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** У пациентов с ПБХ обнаружено более 60 типов аутоантител, но лишь некоторые считаются специфичными для ПБХ. Наряду с АМА к ним относятся антинуклеарные антитела (АНА), которые направлены при ПБХ к специфическим мишеням. Важнейшими для диагностики являются антинуклеарные антитела к мембранному белок ядерной поры gp210 и другой – ядерным антигену sp100. Hu SL, Zhao FR, Hu Q, Chen WX. Meta-analysis assessment of GP210 and SP100 for the diagnosis of primary biliary cirrhosis. *PLoS One*. 2014 Jul 10;9(7):e101916. doi: 10.1371/journal.pone.0101916. PMID: 25010534; PMCID: PMC4092088.]\ \ 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. doi: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-8-464-474>.]

У АМА-серонегативных больных ПБХ антинуклеарные антитела к sp100 и/или gp210 выявляются в 20-35% случаев [Bowlus CL, Gershwin ME. The diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):441–4. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.041.]\ \ 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):2606–12. doi: 10.3748/wjg.v20.i10.2606.]\ \ Czaja A.J. Autoantibodies as prognostic markers in autoimmune liver disease. *Dig Dis Sci*. 2010; 55 (8): 2144–61. DOI: 10.1007/s10620-010-1268-4.]\ \ Zhang Q, Liu Z, Wu S, Duan W, Chen S, Ou X, You H, Kong Y, Jia J. Meta-Analysis of antinuclear antibodies in the diagnosis of antimitochondrial antibody-negative primary biliary cholangitis. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:8959103. doi: 10.1155/2019/8959103.]\ \ Haldar D, Janmohamed A, Plant T, Davidson M, Norman H, Russell E, Serevina O, Chung K, Qamar K, Gunson B, Hansen B, Richter A, Trivedi PJ, Hirschfield GM. Antibodies to gp210 and understanding risk in patients with primary biliary cholangitis. *Liver*

*Int. 2021 Mar;41(3):535-544. doi: 10.1111/liv.14688. PMID: 33022821. Райхельсон К.Л., Мительглик У.А., Зубарева А.С., Дунаева Н.В., Булгакова Т.В., Латин С.В., Барановский А.Ю., Толоян Арег А. 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>*

Антитела к gp210 распознают интегральный мембранный белок gp210 комплекса ядерных пор, включающего также нуклеопорин p62, рецептор ламинина В (LBR) и

транслоцированную промоторную область (Trg) [Czaja A.J. Autoantibodies as prognostic markers in autoimmune liver disease. *Dig Dis Sci.* 2010; 55 (8): 2144–61. DOI: 10.1007/s10620-010-1268-4. || Muñoz-Sánchez G, Pérez-Isidro A, Ortiz de Landazuri I, López-Gómez A, Bravo-Gallego LY, Garcia-Ormaechea M, Julià MR, Viñas O, Ruiz-Ortiz E, On Behalf Of The Geai-Sei Workshop Participants. Working algorithms and detection methods of autoantibodies in autoimmune liver disease: a nationwide study. *Diagnostics (Basel).*

2022;12(3):697. DOI: 10.3390/diagnostics12030697.]. В НРИФ на HEp-2 клетках антитела к gp210

идентифицируются в виде ядерного мембранного точечного свечения (паттерн AC-12);

также HEp-2 клеток (ICAP AC-21). Использование комплекса тканевых субстратов

позволяет также выявить другие серологические маркеры аутоиммунных заболеваний печени, в частности антитела гладким мышцам (АГМА), антитела к микросомам печени-почек (анти-LKM), что важно для постановки диагноза перекрестных синдромов

(ПБХ\АИГ). При использовании перевиваемой клеточной линии HEp-2 могут быть также

выявлены другие типы свечения характерные для ПБХ, в том числе множественные точки

в ядре (ICAP AC#6) и точечный мембранный ядерный (ICAP AC#12), характерные для

антител к Sp-100 и gp21,0 соответственно. Определение данных аутоантител

осуществляется посредством подтверждающих тестов (ИБ, ИФА) [Damoiseaux J, Andrade LEC,

Carballo OG, Conrad K, Francescantonio PLC, Fritzier MJ, Garcia de la Torre I, Herold M, Klotz W, Cruvinel WM, Mimori T, von Muhlen C, Satoh M, Chan EK. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78(7):879-889. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214436. || Muñoz-Sánchez G, Pérez-Isidro A, Ortiz de Landazuri I, López-Gómez A, Bravo-Gallego LY, Garcia-Ormaechea M, Julià MR, Viñas O, Ruiz-Ortiz E, On Behalf Of The Geai-Sei Workshop Participants. Working algorithms and detection methods of autoantibodies in autoimmune liver disease: a nationwide study. *Diagnostics (Basel).*

2022;12(3):697. DOI: 10.3390/diagnostics12030697.]. Антитела к sp100 реагируют с ядерным антигеном

sp100 и при определении методом НРИФ на HEp-2 клетках проявляются в виде паттерна

AC-6 (множественные точки в ядре) [Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, Conrad K, Francescantonio PLC,

Fritzier MJ, Garcia de la Torre I, Herold M, Klotz W, Cruvinel WM, Mimori T, von Muhlen C, Satoh M, Chan EK. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78(7):879-889. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214436. || Czaja A.J. Autoantibodies as prognostic markers in autoimmune liver disease. *Dig Dis Sci.* 2010; 55 (8): 2144–61. DOI: 10.1007/s10620-010-1268-4. || Muñoz-Sánchez G, Pérez-Isidro A, Ortiz de Landazuri I, López-Gómez A, Bravo-Gallego LY, Garcia-Ormaechea M, Julià MR, Viñas O, Ruiz-Ortiz E, On Behalf Of The Geai-Sei Workshop Participants. Working algorithms and detection methods of autoantibodies in autoimmune liver disease: a nationwide study. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(3):697. DOI:

10.3390/diagnostics12030697.].

В метаанализе показано, что обнаружение антител к gp210 с помощью различных методов иммунного анализа (НРИФ на HEp-2 клетках, ИФА, ИБ), равно как и выявление антител к sp100, характеризуется низкой чувствительностью (23,0%) и высокой специфичностью (97,0%) [Zhang Q, Liu Z, Wu S, Duan W, Chen S, Ou X, You H, Kong Y, Jia J. Meta-Analysis of antinuclear antibodies in the diagnosis of antimitochondrial antibody-negative primary biliary cholangitis. *Gastroenterol Res Pract.* 2019;2019:8959103. doi:

10.1155/2019/8959103.]. При этом ИФА и ИБ обладает несколько большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с НРИФ на HEp-2 клетках [Muñoz-Sánchez G, Pérez-Isidro A, Ortiz de Landazuri I, López-Gómez A, Bravo-Gallego LY, Garcia-Ormaechea M, Julià MR, Viñas O, Ruiz-Ortiz E, On Behalf Of The Geai-Sei Workshop Participants. Working algorithms and detection methods of autoantibodies in autoimmune liver disease: a nationwide study. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(3):697. DOI: 10.3390/diagnostics12030697.]. При ПБХ совместно с антителами к sp100 могут определяться антитела к белкам промиелоцитарного лейкоза (PML, sp140), характеризующиеся сходным типом ядерного свечения (АС-6), но их клиническое значение неясно [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):2606-12. doi: 10.3748/wjg.v20.i10.2606. || Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, Conrad K, Francescantonio PLC, Fritzler MJ, Garcia de la Torre I, Herold M, Klotz W, Cruvinel WM, Mimori T, von Muhlen C, Satoh M, Chan EK. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78(7):879-889. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214436. || You H, Ma X, Efe C, Wang G, Jeong SH, Abe K, Duan W, Chen S, Kong Y, Zhang D, Wei L, Wang FS, Lin HC, Yang JM, Tanwandee T, Gani RA, Payawal DA, Sharma BC, Hou J, Yokosuka O, Dokmeci AK, Crawford D, Kao JH, Piratvisuth T, Suh DJ, Lesmana LA, Sollano J, Lau G, Sarin SK, Omata M, Tanaka A, Jia J. APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Hepatol Int*. 2022;16(1):1-23. doi: 10.1007/s12072-021-10276-6.].

Также при ПБХ встречаются гомогенный (ICAP АС-1), центромерный (ICAP АС-3) и мелкогранулярный (ICAP АС-4) типы АНА. У 16% АМА-негативных пациентов с ПБХ выявляются антитела к центромерам (направленные против центромерных нуклеопротеинов, СЕН)-А, В, С). [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):2606-12. doi: 10.3748/wjg.v20.i10.2606. || Czaja A.J. Autoantibodies as prognostic markers in autoimmune liver disease. *Dig Dis Sci*. 2010; 55 (8): 2144–61. DOI: 10.1007/s10620-010-1268-4.]. В НРИФ на HEp-2 клетках данные аутоантитела индуцируют ядерный центромерный тип свечения (паттерн АС-3), к подтверждающим тестам относятся ИФА, ИБ, ХЛИА и МИА [Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, Conrad K, Francescantonio PLC, Fritzler MJ, Garcia de la Torre I, Herold M, Klotz W, Cruvinel WM, Mimori T, von Muhlen C, Satoh M, Chan EK. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78(7):879-889. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214436. || Czaja A.J. Autoantibodies as prognostic markers in autoimmune liver disease. *Dig Dis Sci*. 2010; 55 (8): 2144–61. DOI: 10.1007/s10620-010-1268-4.]. При ПБХ обнаружение антител к центромерам имеет ограниченную ценность, так как эти антитела являются диагностическими маркерами ряда АИЗ, ассоциированных с ПБХ (лимитированная системная склеродермия, синдром Рейно, болезнь Шегрена) [Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, Conrad K, Francescantonio PLC, Fritzler MJ, Garcia de la Torre I, Herold M, Klotz W, Cruvinel WM, Mimori T, von Muhlen C, Satoh M, Chan EK. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78(7):879-889. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214436. || Czaja A.J. Autoantibodies as prognostic markers in autoimmune liver disease. *Dig Dis Sci*. 2010; 55 (8): 2144–61. DOI: 10.1007/s10620-010-1268-4.].

Описаны новые дополнительные иммунологические маркеры ПБХ - антитела к Kelh-like 12 и Hexokinase-1, частота их обнаружения составляет 10-35% You H, Ma X, Efe C, Wang G, Jeong SH, Abe K, Duan W, Chen S, Kong Y, Zhang D, Wei L, Wang FS, Lin HC, Yang JM, Tanwandee T, Gani RA, Payawal DA, Sharma BC, Hou J, Yokosuka O, Dokmeci AK, Crawford D, Kao JH, Piratvisuth T, Suh DJ, Lesmana LA, Sollano J, Lau G, Sarin SK, Omata M, Tanaka A, Jia J. APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Hepatol Int*. 2022;16(1):1-23. doi: 10.1007/s12072-021-10276-6/, но их диагностическое и прогностическое значение нуждается в уточнении [You H, Ma X, Efe C, Wang G, Jeong SH, Abe K, Duan W, Chen S, Kong Y, Zhang D, Wei L, Wang FS, Lin HC, Yang JM, Tanwandee T, Gani RA, Payawal DA, Sharma BC, Hou J, Yokosuka O, Dokmeci AK, Crawford D, Kao JH, Piratvisuth T, Suh DJ, Lesmana LA, Sollano J, Lau G, Sarin SK, Omata M, Tanaka A, Jia J. APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary

biliary cholangitis. *Hepatol Int.* 2022;16(1):1-23. doi: 10.1007/s12072-021-10276-6. || 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. doi: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-8-464-474>.].

**Рекомендуется рассмотреть исследование сывороточного уровня иммуноглобулинов М (IgM) у пациентов с предполагаемым ПБХ с целью его диагностики, если других данных недостаточно для постановки диагноза**

[*European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol.* 2017;67:145–72. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022. || Lindor KD, Bowlus CL, 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. doi: 10.1002/hep.30145. || Younossi ZM, Bernstein D, Shiffman ML, Kwo P, Kim WR, Kowdley KV, Jacobson IM. Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2019 Jan;114(1):48-63. doi: 10.1038/s41395-018-0390-3. || Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, Patanwala I, Pereira SP, Thain C, Thorburn D, Tiniakos D, Walmsley M, Webster G, Jones DEJ. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut.* 2018;67(9):1568-1594. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315259. || You H, Duan W, Li S, Lv T, Chen S, Lu L, Ma X, Han Y, Nan Y, Xu X, Duan Z, Wei L, Jia J, Zhuang H; Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines on the diagnosis and management of primary biliary cholangitis (2021). *J Clin Transl Hepatol.* 2023;11(3):736-746. doi: 10.14218/JCTH.2022.00347.].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** Характерной особенностью ПБХ является увеличение концентрации иммуноглобулинов, особенно IgM, в сыворотке крови. У больных ПБХ отмечено повышение сывороточных уровней IgM и IgG (2,4 ВГН и 1,16 ВГН, соответственно) а Poupon R, Chazouillères O, Balkau B, Poupon RE. Clinical and biochemical expression of the histopathological lesions of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Group. *J Hepatol.* 1999 Mar;30(3):408-12. doi: 10.1016/s0168-8278(99)80098-1. PMID: 10190722.

Поликлональная гиперпродукция IgM при ПБХ имеет неспецифический характер, не отражает наличие у пациентов аутоантител класса IgM [Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, Patanwala I, Pereira SP, Thain C, Thorburn D, Tiniakos D, Walmsley M, Webster G, Jones DEJ. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut.* 2018;67(9):1568-1594. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315259.]. Выявление повышения IgM считаетсястораживающим признаком, который может позволить заподозрить ПБХ, но не относится к диагностическим критериям. EASL 2018

Поскольку увеличение концентрации IgM не входит в число диагностических критериев заболевания, его определение не требуется в типичных случаях. Но оно может быть полезно в диагностически-сложных случаях [Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, Patanwala I, Pereira SP, Thain C, Thorburn D, Tiniakos D, Walmsley M, Webster G, Jones DEJ. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut.* 2018;67(9):1568-1594. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315259.].

**• Рекомендуется выполнить исследование уровня иммуноглобулинов класса G и/или γ-глобулинов в сыворотке крови у пациентов с предполагаемым или**

**установленным ПБХ и повышением АЛТ > 5 ВГН, или не отвечающим на терапию,  
для выявления ПБХ\АИГ**

[Boberg, K. M. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue / K. M. Boberg, R. W. Chapman, G. M. Hirschfield [et al.] on behalf of the International Autoimmune Hepatitis Group // J. Hepatol. — 2011. — Vol. 54, № 2. — P. 374–385.].

**Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)**

**Комментарии:** Диагностика ПБХ\АИГ описана в подробно описана в разделе 2.6.2.1 «Диагностика вариантного ПБХ (ПБХ\АИ, ПБХ\ПСХ)»

**Рекомендуется рассмотреть у пациентов с ПБХ выполнение исследования уровня иммуноглобулинов класса G в сыворотке крови и определение сывороточных ПБХ-специфических антинуклеарных антител gp210 методом НРИФ на клеточной линии HEp-2 (определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК, ядерный тип свечения AC-12, диагностический титр  $\geq 1:160$ ) с последующим выполнением иммуноблотинга для стратификации риска неблагоприятного течения ПБХ**

*Levels at Diagnosis Are Associated With Worse Prognosis of Patients With Primary Biliary Cholangitis. Liver Int. 2025 Apr;45(4):e70074. doi: 10.1111/liv.70074. PMID: 40125888.* **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** 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 Oct 13;2019:9121207. doi: 10.1155/2019/9121207. PMID: 31737133; PMCID: PMC6815635.

**Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 3)**

**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 свыше 1,5 ВГН) связан с более быстрым прогрессированием заболевания и повышенной вероятностью смерти, вследствие заболеваний печени Rigopoulou EI, Lygoura V, Gabeta S, Gatselis N, Giannoulis G, Dalekos GN. Increased IgG Levels at Diagnosis Are Associated With Worse Prognosis of Patients With Primary Biliary Cholangitis. Liver Int. 2025 Apr;45(4):e70074. doi: 10.1111/liv.70074. PMID: 40125888.

Значение повышения IgG в дифференциальной диагностике определяется тем, что оно является одним из критериев диагнозов АИГ или ПБХ\АИГ. Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Райхельсон К.Л., Ивашкин К.В., Бацких С.Н., Александрова Е.Н., Абдурахманов Д.Т., Абдулганиева Д.И., Бакулин И.Г., Буеверов А.О., Воробьев С.Л., Герасимова О.А., Долгушина А.И., Журавлева М.С., Ильченко Л.Ю., Карев В.Е., Корочанская Н.В., Кляритская И.Л.,

Карнаухов Н.С., Лапин С.В., Ливзан М.А., Маевская М.В., Марченко Н.В., Некрасова Т.П., Никитин И.Г., Новиков А.А., Сайфутдинов Р.Г., Сказываева Е.В., Сюткин В.Е., Праинова М.К., Хайменова Т.Ю., Хомерики С.Г. 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>

Увеличение сывороточной концентрации антител к gp210 прогнозирует развитие тяжелого интерфейсного гепатита и лобулярного воспаления, является фактором риска прогрессирования болезни по типу печеночной недостаточности (ОШ=33,77), и ассоциируется с тяжелым холестазом [Czaja A.J. Autoantibodies as prognostic markers in autoimmune liver disease. *Dig Dis Sci*. 2010; 55 (8): 2144–61. DOI: 10.1007/s10620-010-1268-4.]. По данным метаанализа, включившего 737 пациентов с ПБХ, выявление антител к gp210 положительно коррелировало с неблагоприятными исходами и различными вариантами прогрессирования ПБХ, особенно с печеночной недостаточностью. 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 Oct 13;2019:9121207. doi: 10.1155/2019/9121207. PMID: 31737133; PMCID: PMC6815635.

Повышение уровней антител к центромерам в сыворотках больных ПБХ сопровождается быстрым формированием печеночной недостаточности, увеличением активности ЩФ, тяжелым повреждением желчных протоков при гистологическом исследовании, возрастанием частоты развития ПГ [Czaja A.J. Autoantibodies as prognostic markers in autoimmune liver disease. *Dig Dis Sci*. 2010; 55 (8): 2144–61. DOI: 10.1007/s10620-010-1268-4.].

Подробнее см. раздел 2.6.3. Стратификация риска.

## **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.

При ПБХ визуализирующие методы (УЗИ, КТ, 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. Zhang Y, Zheng T, Huang Z, Song B. CT and MR imaging of primary biliary cholangitis: a pictorial review. *Insights Imaging*. 2023 Oct 26;14(1):180. doi: 10.1186/s13244-023-01517-3. PMID: 37880457; PMCID: PMC10600092.

Инструментальные методы при ПБХ направлены преимущественно на дифференциальную диагностику, уточнение стадии заболевания и стратификацию риска, выявление осложнений ПБХ.

Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, Patanwala I, Pereira SP, Thain C, Thorburn D, Tiniakos D, Walmsley M, Webster G, Jones DEJ. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut*. 2018 Sep;67(9):1568-1594. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315259. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29593060; PMCID: PMC6109281. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** Sy AM, Ferreira RD, John BV. Hepatocellular Carcinoma in Primary Biliary Cholangitis. *Clin Liver Dis*. 2022 Nov;26(4):691-704. doi: 10.1016/j.cld.2022.06.011. PMID: 36270724. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** Lindor KD, Bowls CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020 Feb 25;15(1):1-2. doi: 10.1002/cld.874. PMCID: PMC7041951. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009 Aug;51(2):237-67. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009. Epub 2009 Jun 6. PMID: 19501929. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** Zhang Y, Zheng T, Huang Z, Song B. CT and MR imaging of primary biliary cholangitis: a pictorial review. *Insights Imaging*. 2023 Oct 26;14(1):180. doi: 10.1186/s13244-023-01517-3. PMID: 37880457; PMCID: PMC10600092.

**Рекомендуется всем пациентам с предполагаемым или установленным ПБХ выполнить УЗИ брюшной полости комплексное для дифференциальной диагностики с внепеченочным холестазом, выявления осложнений и коморбидных состояний.**

Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, Patanwala I, Pereira SP, Thain C, Thorburn D, Tiniakos D, Walmsley M, Webster G, Jones DEJ. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut*. 2018 Sep;67(9):1568-1594. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315259. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29593060; PMCID: PMC6109281. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009 Aug;51(2):237-67. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009. Epub 2009 Jun 6. PMID: 19501929. |||Zhang, Y., Hu, X., Chang, J. et al. Ultrasound imaging findings in primary biliary cholangitis. *BMC Gastroenterol* 23, 448 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12876-023-03083-w>

**Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)**

**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. *European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol*. 2009 Aug;51(2):237-67. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009. Epub 2009 Jun 6. PMID: 19501929

Специфических ультразвуковых признаков ПБХ не существует. При ультразвуковом исследовании у пациентов с ПБХ может быть выявлено повышение эхогенности стенок воротной вены в сочетании с появлением гипозоногенных перипортальных изменений, а также увеличением размеров левой доли печени (передне-задний размер более 90 мм). Для ПБХ важно именно сочетание и выраженность данных признаков, которая коррелирует с гистологической стадией заболевания, но не их

изолированное выявление. Zhang, Y., Hu, X., Chang, J. *et al.* Ultrasound imaging findings in primary biliary cholangitis. *BMC Gastroenterol* 23, 448 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12876-023-03083-w> Часто при ПБХ выявляется увеличение перипортальных лимфатических узлов. Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, Patanwala I, Pereira SP, Thain C, Thorburn D, Tiniakos D, Walmsley M, Webster G, Jones DEJ. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut*. 2018 Sep;67(9):1568-1594. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315259. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29593060; PMCID: PMC6109281.

На поздней стадии ПБХ УЗИ позволяет выявить признаки ЦП (такие как бугристый край печени), спленомегалию, портальную гипертензию. Но основное значение УЗИ на этой стадии - скрининг ГЦР Sy AM, Ferreira RD, John BV. Hepatocellular Carcinoma in Primary Biliary Cholangitis. *Clin Liver Dis*. 2022 Nov;26(4):691-704. doi: 10.1016/j.cld.2022.06.011. PMID: 36270724. (см. Раздел 4.2 Наблюдение)

Желчные камни являются частой находкой у пациентов с ПБХ и обычно клинически не проявляются (бессимптомная желчнокаменная болезнь, ЖКБ). Следует отметить, что выявление холецистолитиаза у пациентов с ПБХ приводит иногда к тому, что именно ЖКБ необоснованно рассматривается как причина холестаза, что является причиной поздней диагностики ПБХ. Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, Patanwala I, Pereira SP, Thain C, Thorburn D, Tiniakos D, Walmsley M, Webster G, Jones DEJ. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut*. 2018 Sep;67(9):1568-1594. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315259. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29593060; PMCID: PMC6109281.

УЗИ позволяет выявить признаки отдельных паренхиматозных заболеваний печени (таких как жировая болезнь печени), которые могут сопутствовать ПБХ или требуют дифференциации с ним. Danielsson O, Vesterinen T, Arola J, Åberg F, Nissinen MJ. Coexistence of metabolic-associated fatty liver disease and autoimmune or toxic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2024 Jul 1;36(7):961-969. doi: 10.1097/MEG.0000000000002785. Epub 2024 Apr 26. PMID: 38829946; PMCID: PMC11136267.

В небольшом исследовании оцененные при УЗИ размеры селезенки использовались для стадирования ПБХ. Соотношение количества тромбоцитов (N/мм<sup>3</sup>) и толщины селезенки (мм) показало хорошие результаты - AUROC 0.939, для стадии по Scheuer  $\geq$  III; и 0.968 - для стадии IV. Wang, Zhongfeng PhDa; Liu, Xu PhDa; Xu, Hongqin PhDa; Qu, Limei PhDb; Zhang, Dezhi PhDc; Gao, Pujun PhDa,\* . Platelet count to spleen thickness ratio is related to histologic severity of primary biliary cholangitis. *Medicine* 97(7):p e9843, February 2018. | DOI: 10.1097/MD.00000000000009843 Но этот метод недостаточно изучен, чтобы рекомендовать его для рутинной практики.

**Рекомендуется у отдельных пациентов с предполагаемым ПБХ рассмотреть выполнение МРТ органов брюшной полости в сочетании с МРХПГ для исключения первичного склерозирующего холангита или других заболеваний желчных путей.**

Zhang Y, Zheng T, Huang Z, Song B. CT and MR imaging of primary biliary cholangitis: a pictorial review. *Insights Imaging*. 2023 Oct 26;14(1):180. doi: 10.1186/s13244-023-01517-3. PMID: 37880457; PMCID: PMC10600092.

**Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 2)**

**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 *Angulo P, Pearce DH, Johnson CD, Henry JJ, LaRusso NF, Petersen BT, et al. Magnetic resonance cholangiography in patients with biliary disease: its role in primary sclerosing cholangitis. J Hepatol 2000;33:520–527. Zhang Y, Zheng T, Huang Z, Song B. CT and MR imaging of primary biliary cholangitis: a pictorial review. Insights Imaging. 2023 Oct 26;14(1):180. doi: 10.1186/s13244-023-01517-3. PMID: 37880457; PMCID: PMC10600092 Zhang Y, Zheng T, Huang Z, Song B. CT and MR imaging of primary biliary cholangitis: a pictorial review. Insights Imaging. 2023 Oct 26;14(1):180. doi: 10.1186/s13244-023-01517-3. PMID: 37880457; PMCID: PMC10600092. При выявлении на УЗИ расширения желчных протоков проведение МРХПГ обязательно. Zhang Y, Zheng T, Huang Z, Song B. CT and MR imaging of primary biliary cholangitis: a pictorial review. Insights Imaging. 2023 Oct 26;14(1):180. doi: 10.1186/s13244-023-01517-3. PMID: 37880457; PMCID: PMC10600092*

**• Рекомендуется у пациентов с ПБХ выполнить транзиентную эластометрию печени (ТЭ) при доступности метода для определения исходных показателей жесткости печени (для дальнейшего их мониторинга) с целью оценки стадии заболевания и стратификации риска осложнений и неблагоприятных исходов**

*Corpechot C, Carrat F, Gaouar F, Chau F, Hirschfield G, Gulamhusein A, Montano-Loza AJ, Lytvyak E, Schramm C, Pares A, Olivas I, Eaton JE, Osman KT, Dalekos G, Gatselis N, Nevens F, Cazzagon N, Zago A, Russo FP, Abbas N, Trivedi P, Thorburn D, Saffioti F, Barkai L, Roccarina D, Calvaruso V, Fichera A, Delamarre A, Medina-Morales E, Bonder A, Patwardhan V, Rigamonti C, Carbone M, Invernizzi P, Cristoferi L, van der Meer A, de Veer R, Zigmund E, Yehzekel E, Kremer AE, Deibel A, Dumortier J, Bruns T, Große K, Pageaux GP, Wetten A, Dyson J, Jones D, Chazouillères O, Hansen B, de Lédinghen V; Global & ERN Rare-Liver PBC Study Groups. Liver stiffness measurement by vibration-controlled transient elastography improves outcome prediction in primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2022 Dec;77(6):1545-1553. doi: 10.1016/j.jhep.2022.06.017. Epub 2022 Jun 28. PMID: 35777587. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** Manzo-Francisco LA, 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 Jul-Aug;28(4):101107. doi: 10.1016/j.aohep.2023.101107. Epub 2023 Apr 23. PMID: 37088420 \\\Cristoferi L, Calvaruso V, Overi D, Viganò M, Rigamonti C, Degasperis E, Cardinale V, Labanca S, Zucchini N, Fichera A, Di Marco V, Leutner M, Venere R, Picciotto A, Lucà M, Mulinacci G, Palermo A, Gerussi A, D'Amato D, Elisabeth O'Donnell S, Cerini F, De Benedittis C, Malinverno F, Ronca V, Mancuso C, Cazzagon N, Ciaccio A, Barisani D, Marzioni M, Floreani A, Alvaro D, Gaudio E, Invernizzi P, Carpino G, Nardi A, Carbone M; Italian PBC Registry. Accuracy of Transient Elastography in Assessing Fibrosis at Diagnosis in Naïve Patients With Primary Biliary Cholangitis: A Dual Cut-Off Approach. Hepatology. 2021 Sep;74(3):1496-1508. doi: 10.1002/hep.31810. Epub 2021 May 28. PMID: 33724515; PMCID: PMC8518641*

**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 *Cristoferi L, Calvaruso V, Overi D, Viganò M, Rigamonti C, Degasperis E, Cardinale V, Labanca S, Zucchini N, Fichera A, Di Marco V, Leutner M, Venere R, Picciotto A, Lucà M, Mulinacci G, Palermo A, Gerussi A, D'Amato D, Elisabeth O'Donnell S, Cerini F, De Benedittis C, Malinverno F, Ronca V, Mancuso C, Cazzagon N, Ciaccio A, Barisani D, Marzioni M, Floreani A, Alvaro D, Gaudio E, Invernizzi P, Carpino G, Nardi A, Carbone M; Italian PBC Registry. Accuracy of Transient Elastography in Assessing Fibrosis at Diagnosis in Naïve Patients With Primary Biliary Cholangitis: A Dual Cut-Off Approach. Hepatology. 2021 Sep;74(3):1496-1508. doi: 10.1002/hep.31810. Epub 2021 May 28. PMID: 33724515; PMCID: PMC8518641 **Ошибка! Недопустимый объект***

**гиперссылки.** Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, Ziol M, Wendum D, Chazouilleres O, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology*. 2006;43:1118-1124 Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouilleres O, et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2012;56:198-208 **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouilleres O, et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012;56:198–208. Gomez-Dominguez E, Mendoza J, Garcia-Buey L, Trapero M, Gisbert JP, Jones EA, et al. Transient elastography to assess hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:441–447. Park DW, Lee YJ, Chang W, Park JH, Lee KH, Kim YH, et al. Diagnostic performance of a point shear wave elastography (pSWE) for hepatic fibrosis in patients with autoimmune liver disease. *PLoS one* 2019;14: e0212771. [189] Koizumi Y, Hirooka M, Abe M, Tokumoto Y, Yoshida O, Watanabe T, et al. Comparison between real-time tissue elastography and vibrationcontrolled transient elastography for the assessment of liver fibrosis and disease progression in patients with primary biliary cholangitis. *Hepatol Res* 2017;47:1252–1259.

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 Manzo-Francisco LA, 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 Jul-Aug;28(4):101107. doi: 10.1016/j.aohep.2023.101107. Epub 2023 Apr 23. PMID: 37088420.

В многоцентровом исследовании пациентов с ПБХ, ранее не получавших лечения, определены пороговые значения жесткости печени ( $\leq 6,5$  и  $>11,0$  кПа), позволяющие дифференцировать отсутствие или наличие фиброза у пациентов с ПБХ при постановке диагноза. При жесткости печени, находящимся между этими двумя пороговыми значениями, точное стадирование методом ТЭ невозможно. Cristoferi L, Calvaruso V, Overi D, Viganò M, Rigamonti C, Degasperi E, Cardinale V, Labanca S, Zucchini N, Fichera A, Di Marco V, Leutner M, Venere R, Picciotto A, Lucà M, Mulinacci G, Palermo A, Gerussi A, D'Amato D, Elisabeth O'Donnell S, Cerini F, De Benedittis C, Malinverno F, Ronca V, Mancuso C, Cazzagon N, Ciaccio A, Barisani D, Marzioni M, Floreani A, Alvaro D, Gaudio E, Invernizzi P, Carpino G, Nardi A, Carbone M; Italian PBC Registry. Accuracy of Transient Elastography in Assessing Fibrosis at Diagnosis in Naïve Patients With Primary Biliary Cholangitis: A Dual Cut-Off Approach. *Hepatology*. 2021 Sep;74(3):1496-1508. doi: 10.1002/hep.31810. Epub 2021 May 28. PMID: 33724515; PMCID: PMC8518641 **ТЕМ НЕ** менее на основании вышеуказанного исследования, в настоящее время в клинической практике для стадий (выраженности фиброза) следует пользоваться округленным пороговым показателем 9,3 кПа Manzo-Francisco LA, 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 Jul-Aug;28(4):101107. doi: 10.1016/j.aohep.2023.101107. Epub 2023 Apr 23. PMID: 37088420.

Важно, что индекс массы тела и лабораторные показатели состояния печени не влияли на результаты ТЭ при ПБХ. Cristoferi L, Calvaruso V, Overi D, Viganò M, Rigamonti C, Degasperi E, Cardinale V, Labanca S, Zucchini N, Fichera A, Di Marco V, Leutner M, Venere R, Picciotto A, Lucà M, Mulinacci G, Palermo A, Gerussi A, D'Amato D, Elisabeth O'Donnell S, Cerini F, De Benedittis C, Malinverno F, Ronca V, Mancuso C, Cazzagon N, Ciaccio A, Barisani D, Marzioni M, Floreani A, Alvaro D, Gaudio E, Invernizzi P, Carpino G, Nardi A, Carbone M; Italian PBC Registry. Accuracy of Transient Elastography in Assessing Fibrosis at Diagnosis in Naïve Patients With Primary Biliary Cholangitis: A Dual Cut-Off Approach. *Hepatology*. 2021 Sep;74(3):1496-1508. doi: 10.1002/hep.31810. Epub 2021 May 28. PMID: 33724515; PMCID: PMC8518641

● **Рекомендуется пациентам с ПБХ при недоступности ТЭ выполнять точечную или многомерную сдвиговолновую эластографию (при доступности этого метода) для определения исходных показателей жесткости печени и дальнейшего их мониторинга в процессе лечения** [Schulz M, Wilde AB, 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 Feb;12(2):1235-1242. doi: 10.21037/qims-21-657. PMID: 35111619; PMCID: PMC8739107.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 4).**

*Комментарии:* Предполагается, что измерение жесткости ткани печени посредством методик точечной или многомерной сдвиговолновой эластографии (2D-SWE, 3D-SWE), которыми оснащены современные ультразвуковые аппараты, сопоставимо с результатами ТЭ. Однако имеются лишь данные пилотных исследований у пациентов с ПБХ, подтверждающие это [Schulz M, Wilde AB, 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 Feb;12(2):1235-1242. doi: 10.21037/qims-21-657. PMID: 35111619; PMCID: PMC8739107.

**Рекомендуется выполнять эзофагогастродуоденоскопию отдельным пациентам с ПБХ для своевременного выявления варикозно-расширенных вен пищевода и желудка и оценки риска кровотечений**

Hu YF, Li SX, Liu HL, Du ZX, Wang SS, Chen MY, Wang L, Xiong QF, Zhong YD, Liu DX, Yang YF. Precirrhotic Primary Biliary Cholangitis with Portal Hypertension: Bile Duct Injury Correlate. Gut Liver. 2024 Sep 15;18(5):867-876. doi: 10.5009/gnl230468. Epub 2024 Apr 16. PMID: 38623061; PMCID: PMC11391138.

Ali AH, Sinakos E, Silveira MG, et al. Varices in early histological stage primary biliary cirrhosis. Journal of Clinical Gastroenterology. 2011 Aug;45(7):e66-71. DOI: 10.1097/mcg.0b013e3181f18c4e. PMID: 20856137.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).**

*Комментарии:* Варикозное расширение вен пищевода обычно возникает у пациентов с ЦП. Но при ПБХ клинически значимая портальная гипертензия может возникать и на ранней стадии заболевания, что является уникальной особенностью и редко сопровождается другими болезнями печени. ПГ при раннем ПБХ считается пресинусоидальной, которая вероятно обусловлена узелковой регенеративной гиперплазией. Расширение варикозных вен пищевода до развития ЦП как правило выражено умеренно и не приводит к риску кровотечений из них, соответственно не нуждается в эндоскопическом контроле. Хотя описано, что и на доцирротических стадиях могут возникнуть такие осложнения ПГ, как спленомегалия, гиперспленизм и даже желудочно-кишечное кровотечение. Hu YF, Li SX, Liu

HL, Du ZX, Wang SS, Chen MY, Wang L, Xiong QF, Zhong YD, Liu DX, Yang YF. Precirrhotic Primary Biliary Cholangitis with Portal Hypertension: Bile Duct Injury Correlate. *Gut Liver*. 2024 Sep 15;18(5):867-876. doi: 10.5009/gnl230468. Epub 2024 Apr 16. PMID: 38623061; PMCID: PMC11391138. Ali AH, Sinakos E, Silveira MG, et al. Varices in early histological stage primary biliary cirrhosis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2011 Aug;45(7):c66-71. DOI: 10.1097/mcg.0b013e3181f18c4e. PMID: 20856137.

Ikeda F, Okamoto R, Baba N, Fujioka S, Shoji B, Yabushita K, Ando M, Matsumura S, Kubota J, Yasunaka T, Miyake Y, Iwasaki Y, Kobashi H, Okada H, Yamamoto K. Prevalence and associated factors with esophageal varices in early primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Aug;27(8):1320-8. doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07114.x. PMID: 22414162.

**Рекомендуется пациентам с ПБХ при постановке диагноза оценить минеральную плотность костной ткани методом рентгеноденситометрии (рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника, рентгеноденситометрия проксимального отдела бедренной кости) для своевременного выявления остеопороза**

[Guañabens N, Cerdá D, Monegal A, et al. Low bone mass and severity of cholestasis affect fracture risk in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 2010;138:2348–2356. doi: 10.1053/j.gastro.2010.02.016, Праинова МК, Райхельсон КЛ, Ковязина ВП. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН С ПЕРВИЧНЫМ БИЛИАРНЫМ ХОЛАНГИТОМ. КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА. 2018 Дек.;26(4):8-14]. **Ошибка!**

**Недопустимый объект гиперссылки. APASL Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.**

Danford CJ, Trivedi HD, Papamichael K, Tapper EB, Bonder A. Osteoporosis in primary biliary cholangitis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(31):3513–3520. doi: 10.3748/wjg.v24.i31.3513. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ; American Association for Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009 Jul;50(1):291-308. doi: 10.1002/hep.22906. PMID: 19554543.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).**

**Комментарии:** Остеопороз ассоциирован с ПБХ и встречается у 20–44% пациентов, что приводит к риску костных переломов из-за хрупкости костей [Liu, Weinan MD; Dai, Yanling MS; Liu, Jian MB; Lin, Jiazhong MS; Wang, Shoubao MS. Causal relationship between primary biliary cholangitis on osteoporosis: A two-sample Mendelian randomization study. *Medicine* 104(27):p e43164, July 04, 2025. | DOI: 10.1097/MD.00000000000043164; Schönau J, Wester A, Schattenberg JM, Hagström H. Risk of fractures and postfracture mortality in 3980 people with primary biliary cholangitis: A population-based cohort study. *J Intern Med* (2023) 294:164–77. doi: 10.1111/joim.13624; Guañabens N, Cerdá D, Monegal A, et al. Low bone mass and severity of cholestasis affect fracture risk in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2010;138:2348–56. 10.1053/j.gastro.2010.02.016]. Механизмы нарушений костного обмена у пациентов с ПБХ сложны и к факторам риска остеопороза при ПБХ относят женский пол, менопаузальный статус, пожилой возраст, низкий индекс массы тела, позднюю стадию ПБХ и дефицит витамина D [Guañabens N, Parés A, Ros I, 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;42:573–7. 10.1016/j.jhep.2004.11.035]. При отсутствии возрастного и менопаузального факторов риска, тяжесть холестаза и поражения печени оказывают наибольшее влияние на снижение МПКТ [Guañabens N, Cerdá D, Monegal A, et al. Low bone mass and severity of cholestasis affect fracture risk in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 2010;138:2348–2356. doi: 10.1053/j.gastro.2010.02.016, Праинова МК, Райхельсон КЛ, Ковязина ВП. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН С ПЕРВИЧНЫМ БИЛИАРНЫМ ХОЛАНГИТОМ. КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА. 2018 Дек.;26(4):8-14].

## **2.5 Морфологическая диагностика**

В большинстве случаев диагноз ПБХ может быть установлен на основании серологических маркеров, а биопсия печени требуется в диагностически сложных случаях.

*European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017 Jul;67(1):145-172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28427765.*

Биопсия печени обычно требуется только при истинном серонегативном ПБХ: пациентам, имеющие лабораторные и клинические признаки внутрипеченочного холестаза неясной этиологии с отрицательными результатами анализов крови на аутоантитела (АМА, анти-sp100 или анти-gp210). В этом случае гистологическое исследование может продемонстрировать типичные для ПБХ признаки, что позволяет установить диагноз.

*Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2019 Jan;69(1):394-419. doi: 10.1002/hep.30145. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30070375.*

*Hirschfield G.M., Dyson J.K., Alexander G.J.M., Chapman M.H., Collier J., Hübscher S., Patanwala I., Pereira S., Thain C., Thorburn D., et al. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. Gut. 2018;67:1568-1594. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315259.*

*You H, Ma X, Efe C, Wang G, Jeong SH, Abe K, Duan W, Chen S, Kong Y, Zhang D, Wei L, Wang FS, Lin HC, Yang JM, Tanwandee T, Gani RA, Payawal DA, Sharma BC, Hou J, Yokosuka O, Dokmeci AK, Crawford D, Kao JH, Piratvisuth T, Suh DJ, Lesmana LA, Sollano J, Lau G, Sarin SK, Omata M, Tanaka A, Jia J. APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. Hepatol Int. 2022 Feb;16(1):1-23. doi: 10.1007/s12072-021-10276-6. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35119627; PMCID: PMC8843914.*

Классическим морфологическими проявлениями ПБХ является негнойный деструктивный холангит с поражением междольковых и септальных желчных протоков, формирующий морфологическую картину, которая обычно обозначается как «цветущие желчные протоки» (florid duct lesion). Эти морфологические изменения складываются из нескольких компонентов: 1) интраэпителиальная мононуклеарная инфильтрация, 2) повреждение билиарного эпителия и 3) нарушение целостности (деструкция) базальной мембраны желчных протоков. В результате повреждения желчных протоков формируется дуктопения

*Talwalkar, J. A. Primary biliary cirrhosis / J. A. Talwalkar, K. D. Lindor // Lancet. — 2003. — Vol. 362, No 9377. — P. 53-61. Часто используемый при ПБХ термин «цветущее поражение желчных протоков» описывает очаговые поражения, которые демонстрируют интенсивную воспалительную инфильтрацию и некроз желчных протоков. Sarcognato S, Sacchi D, Grillo F, Cazzagon N, Fabris L, Cadamuro M, Cataldo I, Covelli C, Mangia A, Guido M. Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. Pathologica. 2021 Jun;113(3):170-184. doi: 10.32074/1591-951X-245. PMID: 34294935; PMCID: PMC8299325. [|||](#) European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017 Jul;67(1):145-172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28427765. [|||](#) Purohit T, Cappell MS. Primary biliary cirrhosis: Pathophysiology, clinical presentation and therapy. World J Hepatol. 2015 May 8;7(7):926-41. doi: 10.4254/wjh.v7.i7.926. PMID: 25954476; PMCID: PMC4419097. [|||](#) Scheuer P. Primary biliary cirrhosis. Proc. R. Soc. Med. 1967; 60; 1257-1260. [|||](#) Ludwig J, Dickson ER,*

McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histol.* 1978; 379; 103–112.

Воспалительный инфильтрат при ПБХ находится в тесном контакте с базальной мембраной холангиоцитов, подвергающихся повреждению и гибнущих, и состоит из плазматических клеток, макрофагов и полиморфноядерных лейкоцитов (особенно эозинофилов). Существует два основных типа перипортального (интерфейс)-гепатита при ПБХ: а) лимфоцитарный ступенчатый некроз, сходный с поражением при АИГ; б) билиарный нейтрофильный ступенчатый некроз (обусловленный холестазом), с выраженной дуктулярной пролиферацией. Могут присутствовать эпителиоидные гранулемы, обычно на ранней стадии заболевания [Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med.* 2005;353:1261-1273.] Изменений печеночных артерий обычно не наблюдается, напротив, часто отмечается сдавление и окклюзия портальных венул вследствие воспалительной реакции.

Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2020 Feb 25;15(1):1–2. doi: 10.1002/cl.874. PMID: PMC7041951.

Следует отметить, что при ПБХ в биоптате печени могут наблюдаться патологические изменения, характерны~~е~~ для разных стадий заболевания. Кроме того, надо учитывать возможность лечебного патоморфоза, проявляющегося в отсутствии или слабой выраженности внутрипеченочного холестаза, обусловленного дуктопенией на фоне терапии УДХК.

При оценке биоптата может быть использована любая из многочисленных морфологических классификаций ПБХ - по Scheuer PJ. ,1967; Popper H, Schaffner F. 1970. Ludwig J. 1978; Nakanuma Y. с соавт., 2010, Wendum D. с соавт, 2015 (См. Приложения)

[Scheuer PJ. Primary biliary cirrhosis. *Proc R Soc Med.* 1967;60:1257–1260. doi: 10.1177/003591576706001205. [DOI] ∥ Popper H, Schaffner F. Nonsuppurative destructive chronic cholangitis and chronic hepatitis. In: Popper H, Schaffner F, editor. *Progress in liver diseases.* Vol. 3. New York: Grune & Stratton, Inc; 1970. pp. 336–354. ∥ Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis) *Virchows Arch A Pathol Pathol Anat.* 1978;379:103–112. doi: 10.1007/BF00432479. Nakanuma Y, Zen Y, Harada K, Sasaki M, Nonomura A, Uehara T, Sano K, Kondo F, Fukusato T, Tsuneyama K, Ito M, Wakasa K, Nomoto M, Minato H, Haga H, Kage M, Yano H, Haratake J, Aishima S, Masuda T, Aoyama H, Miyakawa-Hayashino A, Matsumoto T, Sanefuji H, Ojima H, Chen TC, Yu E, Kim JH, Park YN, Tsui W. Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: Interobserver agreement. *Pathol Int.* 2010 Mar;60(3):167-74. doi: 10.1111/j.1440-1827.2009.02500.x. PMID: 20403042.] Wendum D., Boëlle P.-Y., Bedossa P., Zafrani E.-S., Charlotte F., Saint-Paul M.-C., Michalak S., Chazouillères O., Corpechot C. Primary Biliary Cirrhosis: Proposal for a New Simple Histological Scoring System. *Liver. Int.* 2015;35:652–659. doi: 10.1111/liv.12620.

Основные классификации, созданные в XX веке, стадируют ПБХ прежде всего на основании распространенности поражения и выраженности фиброза:

Стадия I - ограниченное портальное воспаление с или без выраженного поражения желчных протоков.

Стадия II - перипортальное поражение, распространяющихся в печеночную паренхиму, (интерфейс-гепатит)

Стадия III - формирование фиброзных септ в исходе повреждения паренхимы печени;

Стадия IV - формирование цирроза печени.

KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. Clin Liver Dis (Hoboken). 2020 Feb 25;15(1):1–2. doi: 10.1002/cld.874. PMID: PMC7041951.

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. Стадия заболевания определяется оценкой двух или трёх критериев: наличие и степень фиброза, наличие и степень дуктопении (утраты желчных протоков), а также наличие и степень отложения орсеин-позитивных гранул. Третий критерий не является обязательным, поскольку точную и воспроизводимую стадию можно получить даже с помощью двухкритериального метода. (см. *Приложения*). Эта система продемонстрировала наибольшую прогностическую ценность по сравнению с предыдущими методами, с более точным прогнозированием 10-летнего исхода заболевания, особенно в отношении развития цирроза и его осложнений. Sarcognato S, Sacchi D, Grillo F, Cazzagon N, Fabris L, Cadamuro M, Cataldo I, Covelli C, Mangia A, Guido M. Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. Pathologica. 2021 Jun;113(3):170-184. doi: 10.32074/1591-951X-245. PMID: 34294935; PMID: PMC8299325. \\\ Harada K, Hsu M, Nakanuma Y, et al. Application and validation of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis. J Clin Gastroenterol 2013;47:174-181. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31827234e4> 10.1097/MCG.0b013e31827234e4 \\\ Kakuda Y, Harada K, Sawada-Kitamura S, et al. Evaluation of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis in comparison with classical systems. Hum Pathol 2013;44:1107-1117. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2012.09.017> 10.1016/j.humpath.2012.09.017 Но она трудоемка для использования, требует дополнительной окраски материала орсеином.

Система оценки, предложенная Wendum D. с соавт., оценивает фиброз, дуктопению и интерфейсный гепатит по отдельности и показала хорошую корреляцию с лабораторными показателями состояния печени. Wendum D., Boëlle P.-Y., Bedossa P., Zafrani E.-S., Charlotte F., Saint-Paul M.-C., Michalak S., Chazouillères O., Corpechot C. Primary Biliary Cirrhosis: Proposal for a New Simple Histological Scoring System. Liver. Int. 2015;35:652–659. doi: 10.1111/liv.12620.

- **Рекомендовано при подозрении на ПБХ пациенту с лабораторными признаками холестаза выполнить биопсию печени с патолого-анатомическим исследованием материала ткани печени для постановки диагноза в тех случаях, если диагноз невозможно подтвердить**

**серологическими исследованиями или требуется выявить сочетанное заболевание печени**

*Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. Clin Liver Dis (Hoboken). 2020 Feb 25;15(1):1–2. doi: 10.1002/cld.874. PMID: PMC7041951.*

*European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017 Jul;67(1):145-172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28427765.*

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарии:** Согласно критериям постановки диагноза (см. раздел 2.6 Критерии установления диагноза), 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 (менее 24 нед.) при позитивных аутоантителах; случаи, когда альтернативные причины заболевания не удалось установить\исключить неинвазивными методами; при сочетании ПБХ с другими заболеваниями печени или системными заболеваниями. *European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017 Jul;67(1):145-172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28427765.* Гистологическая диагностика АИГ 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 (VanGison). Основной спектр морфологической дифференциальной диагностики при подозрении на ПБХ включает лекарственные поражения печени (холестатический и смешанный тип), билиарную обструкцию, саркоидоз, аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит, АВСВ4-дефицит, IgG4-заболевание *Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. Clin Liver Dis (Hoboken). 2020 Feb 25;15(1):1–2. doi: 10.1002/cld.874. PMID: PMC7041951. |||*

- **Рекомендуется при подозрении на ПБХ/АИГ (вариантная форма АИГ, перекрестный синдром) выполнить биопсию печени с патолого-анатомическим исследованием материала ткани печени для постановки диагноза и определения тактики лечения** [Boberg K.M., Chapman R.W., Hirschfield G.M., Lohse A.W., Manns M.P., Schrumpf E. International Autoimmune Hepatitis Group. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol.* 2011;54(2):374–385. <https://doi.org/0.1016/j.jhep.2010.09.002>.

*Проект клинических рекомендаций “Аутоиммунный гепатит” (в печати)*

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарии:** Выявление компонента АИГ при ПБХ важно с точки зрения определения показаний к иммуносупрессивной терапии (ИСТ). Для диагностики АИГ в рамках вариантного синдрома с холестатическими заболеваниями, в том числе с ПБХ, обязательно выполнение биопсии печени с гистологическим исследованием биоптатов [Boberg K.M., Chapman R.W., Hirschfield G.M., Lohse A.W., Manns M.P., Schrumpf E. International Autoimmune Hepatitis Group. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol.* 2011;54(2):374–385. <https://doi.org/0.1016/j.jhep.2010.09.002>.].

При ПБХ могут наблюдаться признаки легкого интерфейс-гепатита, как описано выше, что не является признаком АИГ. Подобные пациенты хорошо отвечают на УДХК и не требуют назначения ИСТ [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>. Наличие умеренного и тяжелого интерфейсного гепатита в биоптатах печени определяет компонент АИГ и показания к назначению ИСТ [Boberg K.M., Chapman R.W., Hirschfield G.M., Lohse A.W., Manns M.P., Schrumpf E. International Autoimmune Hepatitis Group. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol.* 2011;54(2):374–385. <https://doi.org/0.1016/j.jhep.2010.09.002>. // 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>. // 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>.].

**Рекомендуется рассмотреть выполнение биопсии печени с патолого-анатомическим исследованием материала ткани печени у отдельных пациентов с повышенным уровнем АМА в отсутствие лабораторных признаков холестаза (ЩФ <1,5 ВГН) и с факторами риска развития ПБХ для выявления доклинической формы ПБХ**

Duan W, Chen S, Li S, Lv T, Li B, Wang X, Wang Y, Zhao X, Ma H, Ou X, You H, Jia J. The future risk of primary biliary cholangitis (PBC) is low among patients with incidental anti-mitochondrial antibodies but without baseline PBC. *Hepatol Commun.* 2022 Nov;6(11):3112-3119. doi: 10.1002/hep4.2067. Epub 2022 Aug 23. PMID: 35998274; PMCID: PMC9592779. **Ошибка! Недопустимый объект**

**гиперссылки.** [Primary biliary cholangitis with normal alkaline phosphatase: A neglected clinical entity challenging current guidelines / B. Terziroli Beretta-Piccoli, G. Stimimann, J. Mertens [и др.] // *Journal of Autoimmunity.* – 2021. – Т. 116. – Primary biliary cholangitis with normal alkaline phosphatase. – С. 102578..

**Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 4)**

**Комментарии:** В исследовании у 80% АМА-M2 положительных пациентов, не имевших повышения ЩФ, выявлены морфологические признаки ПБХ [Primary biliary cholangitis with normal alkaline

phosphatase: A neglected clinical entity challenging current guidelines / B. Terziroli Beretta-Piccoli, G. Stirnimann, J. Mertens [и др.] // Journal of Autoimmunity. – 2021. – Т. 116. – Primary biliary cholangitis with normal alkaline phosphatase. – С. 102578..

Для АМА-позитивных пациентов, относящихся к группе высокого риска развития ПБХ (женщины среднего возраста или старше, родственники первой степени родства больных ПБХ), выполнение биопсии печени для ранней диагностики целесообразно без периода длительного наблюдения. [You H., Duan W., Li S., et al. Guidelines on the diagnosis and management of primary biliary cholangitis. Clin. Transl. Hepatol. 2023; 11 (3): 736–746. Duan W., Chen S., Li S., 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): 3112–3111]. По данным КИ, распространенность АМА у родственников 1-й степени родства пациентов с ПБХ составляет 13,1 (в сравнении с 1 % у здоровых людей) При этом распространенность АМА у женщин была выше, чем у мужчин (соответственно у сестер (20,7%), матерей (15,1%) и дочерей (9,8%)), а у братьев (7,8%), отцов (3,7%) и сыновей (0%). Идентификация и последующее тщательное динамическое наблюдение за родственниками 1-й степени родства пациентов с ПБХ позволили осуществить раннюю диагностику ПБХ [Lazaridis K.N., Juran B.D., Boe G.M., et al. Increased prevalence of antimicrobial antibodies in first-degree relatives of patients with primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2007; 46 (3): 785–792.] Другим фактором риска развития ПБХ являются внепеченочные АИЗ Prince MI, Ducker SJ, James OF. Case-control studies of risk factors for primary biliary cirrhosis in two United Kingdom populations. Gut. 2010 Apr;59(4):508-12. doi: 10.1136/gut.2009.184218. PMID: 20332522. Parikh-Patel A, Gold EB, Worman H, Krivy KE, Gershwin ME. Risk factors for primary biliary cirrhosis in a cohort of patients from the united states. Hepatology. 2001 Jan;33(1):16-21. doi: 10.1053/jhep.2001.21165. PMID: 11124815. Corpechot C, Chrétien Y, Chazouillères O, Poupon R. Demographic, lifestyle, medical and familial factors associated with primary biliary cirrhosis. J Hepatol. 2010 Jul;53(1):162-9. doi: 10.1016/j.jhep.2010.02.019. Epub 2010 Mar 31. PMID: 20471130.

**Рекомендуется при подозрении на ПБХ рассмотреть выполнение иммуногистохимического исследования (ИГХ-исследование) биоптата печени для обнаружения поражения желчных протоков и признаков других заболеваний печени в диагностически сложных и неопределенных случаях для выявления признаков ПБХ и/или его дифференциальной диагностики.**

Hsu M, Ju JY, Pearson MM, Yu L, Swanson PE, Yeh MM. IgG and IgM Immunohistochemistry in Primary Biliary Cholangitis (PBC) and Autoimmune Hepatitis (AIH) Liver Explants. Am J Clin Pathol. 2022 Dec 1;158(6):770-773. doi: 10.1093/ajcp/aqac101. PMID: 36048887.

В.Е.Карев, Н.В.Марченко, Л.К.Пальгова, Ю.В.Лобзин, А.Ю.Барановский Экспрессия bcl-2 в ткани печени пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени хроническим гепатитом С. Журнал инфектологии— 2013. — Т.5, № 4. — С.14–19.

Liu HL, Yang AY, Xiong QF, Zhong YD, Liu DX, Huang P, Feng XN, Zhang Y, Yang YF. Aberrant cytokeratin 7 expression by hepatocytes can predict the ductopenia grade in primary biliary cholangitis. BMC Gastroenterol. 2022 Nov 2;22(1):443. doi: 10.1186/s12876-022-02538-w. PMID: 36324070; PMCID: PMC9628093.

**Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 4)**

**Комментарии:** При типичной морфологической картине ПБХ ИГХ-окрашивание биоптатов не требуется, но может быть полезно в диагностически сложных случаях и при дифференциальной диагностике. Аномальная экспрессия цитокератина 7 гепатоцитами

(СК7+) является отличительной чертой заболеваний, сопровождающихся холестаазом, особенно при дуктопении

Liu HL, Yang AY, Xiong QF, Zhong YD, Liu DX, Huang P, Feng XN, Zhang Y, Yang YF. Aberrant cytokeratin 7 expression by hepatocytes can predict the ductopenia grade in primary biliary cholangitis. *BMC Gastroenterol.* 2022 Nov 2;22(1):443. doi: 10.1186/s12876-022-02538-w. PMID: 36324070; PMCID: PMC9628093.

При ИГХ-исследование тканевых срезов с цитокератином-7 (cytokeratin-7, СК7) позволяет объективизировать характер поражения гепатоцитов и степени вовлечения в процесс лобулярных и портальных желчных протоков и повысить эффективность морфологической дифференциальной диагностики заболеваний печени. Аберрантная экспрессия СК 7 гепатоцитами может предсказать степень дуктопении при ПБХ. Liu HL, Yang AY, Xiong QF, Zhong YD, Liu DX, Huang P, Feng XN, Zhang Y, Yang YF. Aberrant cytokeratin 7 expression by hepatocytes can predict the ductopenia grade in primary biliary cholangitis. *BMC Gastroenterol.* 2022 Nov 2;22(1):443. doi: 10.1186/s12876-022-02538-w. PMID: 36324070; PMCID: PMC9628093.

Для дифференциальной диагностики ПБХ, АИГ и ПБХ/АИГ предлагалось использование иммунофенотипирования плазматических клеток (выявление IgG и IgM позитивных) Moreira RK, Revetta F, Koehler E, Washington MK. Diagnostic utility of IgG and IgM immunohistochemistry in autoimmune liver disease. *World J Gastroenterol.* 2010 Jan 28;16(4):453-7. doi: 10.3748/wjg.v16.i4.453 ||| Hsu M, Ju JY, Pearson MM, Yu L, Swanson PE, Yeh MM. IgG and IgM Immunohistochemistry in Primary Biliary Cholangitis (PBC) and Autoimmune Hepatitis (AIH) Liver Explants. *Am J Clin Pathol.* 2022 Dec 1;158(6):770-773. doi: 10.1093/ajcp/aqac101. PMID: 36048887. и оценка экспрессии bcl-2. В.Е.Карев, Н.В.Марченко, Л.К.Пальгова, Ю.В.Лобзин, А.Ю.Барановский Экспрессия bcl-2 в ткани печени пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени и хроническим гепатитом С. *Журнал инфектологии*— 2013. — Т.5, № 4. — С.14–19.

Для дифференциации с IgG4-связанным заболеванием может также требоваться биопсия печени, в том числе ИГХ-исследованием материала. [Löhr JM, Beuers U, Vujanovic M, Alvaro D, Frøkjær JB, Buttgerit F, Capurso G, Culver EL, de-Madaria E, Della-Torre E, Detlefsen S, Dominguez-Muñoz E, Czubkowski P, Ewald N, Frulloni L, Gubergrits N, Duman DG, Hackert T, Iglesias-Garcia J, Kartalis N, Laghi A, Lammert F, Lindgren F, Okhlobystin A, Oracz G, Parniczky A, Mucelli RMP, Rebours V, Rosendahl J, Schleinitz N, Schneider A, van Bommel EF, Verbeke CS, Vullierme MP, Witt H; UEG guideline working group. *European Guideline on IgG4-related Digestive Disease — UEG and SGF Evidence-based Recommendations. United European Gastroenterol J.* 2020 Jul;8(6):637–666. <https://doi.org/10.1177/2050640620934911> ||||]. Следует учитывать, что описаны случаи сочетания ПБХ и IgG4-связанного заболевания Kim DW, Noh HY, Han SH, Noh MH. Liver cirrhosis progression in a patient with overlapping IgG4-related sclerosing cholangitis and primary biliary cholangitis. // *Korean J Pancreas Biliary Tract.* Published online April 30, 2025. doi:10.15279/kpba.2025.30.2.87 Takasumi M, Miyata M, Kuroda M, Terashima K, Abe K, Takahashi A, Kobayashi H, Tazaki K, Watanabe H, Ohira H. Overlap of IgG4-related Disease and Primary Biliary Cirrhosis Complicated with Autoimmune Thrombocytopenia. *Intern Med.* 2016;55(10):1387-92. doi: 10.2169/internalmedicine.55.6202. Epub 2016 May 15. PMID: 27181554.

## **2.6 Критерии установления диагноза**

### **2.6.1 Критерии установления диагноза ПБХ**

**Рекомендуется для установления пациентам диагноза ПБХ использовать следующие критерии:**

- а) повышение активности сывороточной ЩФ > 1,5 ВГН в течение более 24 недель, сопровождающееся повышением активности ГГТ;**
- б) патогномичные аутоантитела (АМА\АМА–М2, и/или анти-sp 100 и/или анти-gr210);**

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

**Для постановки диагноза достаточно выявить 2 критерия.**

*Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2009;50:291–308. doi: 10.1002/hep.22906*

*Lindor, Keith D.\*<sup>1</sup>; Bowlus, Christopher L.<sup>2</sup>; Boyer, James<sup>3</sup>; Levy, Cynthia<sup>4</sup>; Mayo, Marlyn<sup>5</sup>. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 69(1):p 394-419, January 2019. | DOI: 10.1002/hep.30145*

*EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol. 2009;51:237–267. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009*

*Bowlus CL, Gershwin ME. The diagnosis of primary biliary cirrhosis. Autoimmun Rev. 2014 Apr-May;13(4-5):441-4. doi:*

*10.1016/j.autrev.2014.01.041.*

*You H, Duan W, Li S, Lv T, Chen S, Lu L, Ma X, Han Y, Nan Y, Xu X, Duan Z, Wei L, Jia J, Zhuang H; Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines on the Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis (2021). J Clin Transl Hepatol. 2023 Jun 28;11(3):736-746. doi: 10.14218/JCTH.2022.00347.*

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1).**

**Комментарии:** К критериям ПБХ относят нижеследующие.

*EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol. 2009;51:237–267. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009*

*Lindor, Keith D.; Bowlus, Christopher L.<sup>2</sup>; Boyer, James<sup>3</sup>; Levy, Cynthia<sup>4</sup>; Mayo, Marlyn<sup>5</sup>. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 69(1):p 394-419, January 2019. | DOI: 10.1002/hep.30145*

*Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2009;50:291–308. doi:*

*10.1002/hep.22906*

1) повышение уровня ЩФ более 1,5 ВГН в течение более 24 недель, которое не может быть объяснено другими заболеваниями.

При классическом течении ПБХ ЩФ постоянно повышена (при отсутствии лечения), и для постановки диагноза необходимо минимум двухкратное выявление ее повышения в течение 24 недель. Печеночное происхождение ЩФ подтверждается одновременным повышением ГГТ *EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol. 2009;51:237–267. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009*

При этом должны быть исключены другие причины холестаза

(например, внепеченочный холестаз с помощью визуализирующих исследований); *You H,*

*Duan W, Li S, Lv T, Chen S, Lu L, Ma X, Han Y, Nan Y, Xu X, Duan Z, Wei L, Jia J, Zhuang H; Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines on the Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis (2021). J Clin Transl Hepatol. 2023 Jun 28;11(3):736-746. doi: 10.14218/JCTH.2022.00347.*

2) наличие АМА/АМА-М2 или других специфических аутоантител к ПБХ (анти-spl100 или анти-gr210) (см. раздел 2.3.2. Иммунологическая диагностика);

3) гистологические признаки негнойного деструктивного холангита и деструкции

междольковых желчных протоков. *Lindor, Keith D.\*<sup>1</sup>; Bowlus, Christopher L.<sup>2</sup>; Boyer, James<sup>3</sup>; Levy, Cynthia<sup>4</sup>; Mayo, Marlyn<sup>5</sup>. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 69(1):p 394-419, January 2019. | DOI: 10.1002/hep.30145* (см. раздел 2.5 Морфологическая диагностика).

При наличии критериев а) и б) для постановки диагноза ПБХ биопсия печени не требуется.

## **2.6.2. Диагностика в особых группах**

### 2.6.2.1 Диагностика вариантного ПБХ (ПБХ\АИГ, ПБХ\ПСХ)

**Рекомендуется пациентам с ПБХ, с неоднократным повышением активности АЛТ $\geq$ 5 ВГН и/или не отвечающим на терапию, назначать обследование для исключения вариантного синдрома ПБХ/АИГ и других заболеваний печени**

*[European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis// Journal of Hepatology. – 2017. - Vol. 67. – P. 145–172].*

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)**

**Комментарии:** Пациенты с ПБХ могут иметь умеренное повышение активности трансаминаз, которое обычно поддается коррекции на фоне терапии УДХК *[Christensen E, Neuberger J, Crowe J, Portmann B, Williams R, Altman DG, et al. Azathioprine and prognosis in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 1986;90:508–509.[47] Poupon R, Chazouilleres O, Balkau B, Poupon RE. Clinical and bio-chemical expression of the histopathological lesions of primary biliary cirrhosis, UDCA-PBC Group. J Hepatol 1999;30:408–412; Corpechot C, Poujol-Robert A, Wendum D, Galotte M, Chretien Y, Poupon RE, et al. Biochemical markers of liver fibrosis and lymphocytic piecemeal necrosis in UDCA-treated patients with primary biliary cirrhosis. Liver Int 2004;24:187–193.]*. Проведение обследования для исключения АИГ показано при длительном повышении активности трансаминаз  $\geq$ 5 ВГН, а также плохом ответе на терапию в течение 6-12 месяцев *[European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis// Journal of Hepatology. – 2017. - Vol. 67. – P. 145–172].*

У пациентов с АМА антитела обнаруживаются у 8-12% случаев без гистологических признаков повреждения или потери желчных протоков *[Czaja AJ, Carpenter HA, Manns MP. Antibodies to soluble liver antigen, P450IID6, and mitochondrial complexes in chronic hepatitis. Gastroenterology 1993;105:1522-1528.]*. Эти пациенты отвечают на иммуносупрессивную терапию АИГ, и ПБХ у них не развивается *[O'Brien C, Joshi S, Feld JJ, Guindi M, Dienes HP, Heathcote EJ. Long-term follow-up of antimitochondrial antibody-positive autoimmune hepatitis. Hepatology 2008;48:550-556.]*. Поэтому наличие АМА у пациентов с АИГ, вероятно, недостаточно для постановки диагноза ПБХ. Показанием для проведения обследования пациентов с АИГ для исключения ПБХ является при АИГ повышение активности лабораторных маркеров холестаза (ЩФ  $\geq$ 2 ВПН, и/или ГГТ  $\geq$ 5 ВПН), а также плохой ответ на иммуносупрессивную терапию. *Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrupf E, et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. J Hepatol 2011;54:374-385]*

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 иммуносупрессивной терапии *[Kuiper EM, Zondervan PE, van Buuren HR. Paris criteria are effective in diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:530-534; Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrupf E, et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. J Hepatol 2011;54:374-385.]*. Поэтому выполнение биопсии печени при подозрении на ПБХ\АИГ обязательно *Boberg, K. M. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue / K. M. Boberg, R. W. Chapman, G. M. Hirschfield [et al.] on behalf of the International*

*Autoimmune Hepatitis Group // J. Hepatol. — 2011. — Vol. 54, No 2. — P. 374–385. Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M, Alvaro D, Frøkjær JB, Buttgerit F, Capurso G, Culver EL, de-Madaria E, Della-Torre E, Detlefsen S, Domínguez-Muñoz E, Czubkowski P, Ewald N, Frulloni L, Gubergriis N, Duman DG, Hackert T, Iglesias-Garcia J, Kartalis N, Laghi A, Lammert F, Lindgren F, Okhlobystin A, Oracz G, Parniczky A, Mucelli RMP, Rebours V, Rosendahl J, Schleinitz N, Schneider A, van Bommel EF, Verbeke CS, Vullierme MP, Witt H; UEG guideline working group. European Guideline on IgG4-related digestive disease - UEG and SGF evidence-based recommendations. United European Gastroenterol J. 2020 Jul;8(6):637-666. doi: 10.1177/2050640620934911 Minaga K, Watanabe T, Chung H, Kudo M. Autoimmune hepatitis and IgG4-related disease. World J Gastroenterol. 2019 May 21;25(19):2308-2314. doi: 10.3748/wjg.v25.i19.2308 (см. раздел 2.5*

*Морфологическая диагностика).*

**Не рекомендуется у пациентов с подозрением на вариантный синдром ПБХ/АИГ\_использовать упрощенные диагностические критерии АИГ IAIHG (Е.М. Hennes с соавт., 2008) для выявления компонента АИГ**

*[Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schruppf E, et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. J Hepatol 2011;54:374-385.]*

**Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)**

**Комментарии:** Диагностические шкалы для ПБХ с признаками 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 *[Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cancado EL, Mackay IR, Manns MP, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. J Hepatol 2004;41:677–683.[52] Invernizzi P, Lleo A, Podda M. Interpreting serological tests in diagnosing autoimmune liver diseases. Semin Liver Dis 2007;27:161–172]. Парижские критерии (см. далее) показали более высокую чувствительность и специфичность в сравнении с диагностическими шкалами АИГ при ПБХ с признаками АИГ* *Kuiper EM, Zondervan PE, van Buuren HR. Paris criteria are effective in diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8:530-534. Таким образом, применение стандартных шкал диагностики АИГ не целесообразно у пациентов с вариантным синдромом ПБХ и АИГ* *[Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schruppf E, et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. J Hepatol 2011;54:374-385.]*

**Рекомендуется для диагностики ПБХ/АИГ использовать «Парижские критерии» (по Chazouilleres О, с соавт. 1998), включающие оценку уровня сывороточных АЛТ, ЩФ (ГГТ), IgG, наличие АМА, АГМА и морфологические данные.**

*Liu F., Pan Z.G., Ye J., et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: simplified criteria may be effective in the diagnosis in Chinese patients. J Dig Dis. 2014;15:660–668 Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montebault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. Hepatology 1998;28:296–301 Mack C.L., Adams D., Assis D.N., Kerker N., Manns MP., Mayo M.J., Vierling J.M., Alsawas M., Murad M.H., Czaja A.J. 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. doi: 10.1002/hep.31065 77 \\Chazouillères O., Wendum D., Serfaty L., Montebault 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>.*

## Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

**Комментарии:** “Парижские критерии” диагностики соответствуют определениям каждого из диагнозов ПБХ и АИГ и позволяют идентифицировать пациентов с воспалительным компонентом АИГ, которым показана ИСТ [Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montebault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296–301] [Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schruppf E, et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011;54:374–385; Kuiper EM, Zondervan PE, van Buuren HR. Paris criteria are effective in diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:530-534].

Согласно им, диагноз может быть установлен при соблюдении 2 из 3 критериев в каждом пункте:

Критерии ПБХ:

- 1) уровень ЩФ  $\geq 2$  ВГН, и/или уровень ГГТ  $\geq 5$  ВГН;
- 2) наличие антимитохондриальных антител (АМА);
- 3) характерная морфологическая картина - типичные повреждения желчных протоков («цветущие» желчные протоки);

Критерии АИГ (должны быть соблюдены 2 из 3 критериев):

- 1) уровень сывороточной АЛТ  $\geq 5$  ВГН;
- 2) уровень сывороточного IgG  $\geq 2$  ВГН или наличие антител к гладким мышцам (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 2-х любых критериев для каждого заболевания. Но, с учетом, что основное значение в диагностике и выборе лечения для ПБХ\АИГ является морфологическая картина, гистологический критерий является обязательным.

“Парижские критерии” имеют высокую специфичность, но умеренную чувствительностью, что обусловлено возможным исключением пациентов с вариантным синдромом с менее выраженными признаками холестаза. [Liu F., Pan Z.G., Ye J., et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: simplified criteria may be effective in the diagnosis in Chinese patients. *J Dig Dis*. 2014;15:660–668] M. Graf, C. M Lange, M. M Langer et al. Primary Biliary Cholangitis (PBC)-Autoimmune Hepatitis (AIH) Variant Syndrome: Clinical Features, Response to Therapy and Long-Term Outcome *J Clin Med*. 2023 Nov 11;12(22):7047. doi: 10.3390/jcm12227047

В связи с этим W. Zhang с соавт. (2018) предложена новая система диагностики АИГ/ПБХ, она имеет более высокую чувствительность и специфичность в сравнении с

“Парижскими критериями” [Zhang W, De D, Mohammed KA, Munigala S, Chen G, Lai JP, Bacon BR. *New scoring classification for primary biliary cholangitis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. Hepatol Commun.* 2018 Feb 20;2(3):245-253. doi: 10.1002/hep4.1148. (см. Приложение). Однако данная классификация трудна для практического использования. Также некоторые морфологические критерии АИГ, представленные в данной классификации, позже были отвергнуты как признаки АИГ [Lohse AW, Sebode M, Bhatnagar PS, Clouston AD, Dienes HP, Jain D, Gouw ASH, Guindi M, Kakar S, Kleiner DE, Krech T, Lackner C, Longerich T, Saxena R, Terracciano L, Washington K, Weidemann S, Hübscher SG, Tiniakos D. *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 May;42(5):1058-1069. doi: 10.1111/liv.15217 ]. В настоящее время классификация W. Zhang с соавт. (2018) не включена в клинические рекомендации ведущих гепатологических ассоциаций, но используется в клинических исследованиях [A.E.C. Stoelinga, M.Biewenga et al. *Diagnostic criteria and long-term outcomes in AIH-PB variant syndrome under combination therapy, Joost P.H. JHEP Reports,* 2024, 6, 1–11].

**Рекомендуется у пациентов с установленным диагнозом ПБХ, не отвечающих на стандартную терапию, а также при быстром прогрессировании заболевания рассмотреть выполнение МРХПГ и для исключения вариантного синдрома с ПБХПСХ.**

[S. Mago, GY Wu. *J Clin Primary Sclerosing Cholangitis and Primary Biliary Cirrhosis Overlap Syndrome: A Review. Transl Hepatol.* 2020 Aug 24;8(3):336–346. doi: 10.14218/JCTH.2020.00036].

### **Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)**

**Комментарии:** Пациентам с отсутствием ответа на терапию, а также быстрым прогрессированием заболевания следует рассмотреть вопрос о проведении МРХПГ для исключения вариантного синдрома ПБХ и ПСХ, а также с целью дифференциальной диагностики двух аутоиммунных холестатических заболеваний печени, выявления других причин холестаза [S. Mago, GY Wu. *J Clin Primary Sclerosing Cholangitis and Primary Biliary Cirrhosis Overlap Syndrome: A Review. Transl Hepatol.* 2020 Aug 24;8(3):336–346. doi: 10.14218/JCTH.2020.00036].

В связи с плохой изученностью вариантной формы ПСХ и ПБХ, врачи должны применять индивидуальный подход при диагностике заболевания у подобных пациентов.

Отсутствуют единые критерии диагностики вариантной формы ПБХ и ПСХ. Наиболее точными представляются критерии, основанные на диагностических признаках классических форм ПБХ и ПСХ [S. Mago, GY Wu. *J Clin Primary Sclerosing Cholangitis and Primary Biliary Cirrhosis Overlap Syndrome: A Review. Transl Hepatol.* 2020 Aug 24;8(3):336–346. doi: 10.14218/JCTH.2020.00036].

Диагноз устанавливается пациентам, которые имеют 2 из 3 критериев ПБХ:

- 1) синдром холестаза в биохимическом анализе крови более 6 месяцев
- 2) обнаружение антимитохондриальных антител или ПБХ-специфических антиядерных антител ANA (анти-gp210 и/или анти-sp100)

3) гистологическая картина, полученная при биопсии печени (деструктивный холангит) – выполняется при отсутствии антител или для дифференциальной диагностики и  
- холангиографические признаки ПСХ.

Важно отметить, что около 2% пациентов с ПСХ имеют АМА-антитела [Клинико-морфологические характеристики и особенности сочетанного течения первичного склерозирующего холангита и воспалительных заболеваний кишечника. Пазенко Е.В, 2023. Эл ресурс, режим доступа: <https://dissers.spbu.ru/zashchita-uchenoj-stepeni-spbgu/853-pazenko-ekaterina-vladimirovna-2.html>], что не всегда является вариантным синдромом ПСХ/ПБХ.

### 2.6.2.2 Диагностика серонегативного ПБХ

К особой форме ПБХ «АМА-негативный ПБХ» относятся пациенты с клинической картиной заболевания и гистологическими изменениями печени, идентичными классической форме «АМА-позитивный ПБХ», но с отсутствием специфических сывороточных АМА, которые не выявляются у 5–10 % пациентов [Gatselis NK, Dalekos GN. Molecular diagnostic testing for primary biliary cholangitis. *Expert Rev Mol Diagn.* 2016;16(9):1001–1010. doi: 10.1080/14737159.2016.1217159. IGranito 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. doi: 10.1586/erm.11.82. , (а по некоторым данным у 15%) [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. doi: 10.1111/jgh.14521]. [Juliussen G, Imam M, Björnsson ES, Talwalkar JA, Lindor KD. Long-term outcomes in antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(6):745–752. doi: 10.3109/00365521.2015.1132337].

При отрицательном результате анализа на АМА\АМА-М2 диагноз ПБХ должен быть основан на типичных патологических признаках ПБХ [Ozaslan E., Efe C., Gokbulut Ozaslan N. The diagnosis of antimitochondrial antibody-negative primary biliary cholangitis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology.* 2016;40(5):553–561. Doi: 10.1016/j.clinre.2016.06.001]. В этих случаях целесообразно определение специфических антинуклеарных аутоантител – анти-gp210 и анти-sp100 [Hu SL, Zhao FR, Hu Q, Chen WX. Meta-analysis assessment of GP210 and SP100 for the diagnosis of primary biliary cirrhosis. *PloS One.* 2014 Jul 10;9(7):e101916. Doi: 10.1371/journal.pone.0101916. PMID: 25010534; PMCID: PMC4092088.]. [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. *Hepatology Research.* 2014;44:71–90. Doi: 10.1111/hepr.12270]. (см. также 2.3.2 Иммунологическая диагностика). Сообщается о возможности достижения более высокой чувствительности, используя комбинацию этих двух маркеров [32, Xiao H., Chen J., Xie X., Liu Y., Li F. Diagnostic significance of autoantibodies in patients with primary biliary cirrhosis. *Journal of Peking University (Health sciences)* 2012;44(2):209–214 37 Hirschfield G. M. Diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2011;25(6):701–712. Doi: 10.1016/j.bpg.2011.10.005].

Эти аутоантитела, в особенности анти-gp210, ассоциированы с тяжелым течением заболевания и неблагоприятным исходом [Nakamura M. Clinical significance of autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *Seminars in Liver Disease.* 2014;34(3):334–340. Doi: 10.1055/s-0034-1383732. [DOI] [PubMed] [Google Scholar] 12.Yamagiwa S., Kamimura H., Takamura M., Aoyagi Y. Autoantibodies in primary biliary cirrhosis: recent progress in research on the pathogenetic and clinical significance. *World Journal of Gastroenterology.* 2014;20(10):2606–2612. Doi: 10.3748/wjg.v20.i10.2606]

По данным метаанализов, анти-gp210, и анти-sp100 обладают высокой специфичностью, но низкой чувствительностью в диагностике ПБХ. [HuSL, Zhao FR, Hu Q, Chen WX. Meta-analysis assessment of GP210 and SP100 for the diagnosis of primary biliary cirrhosis. *PLoS One*. 2014 Jul 10;9(7):e101916. Doi: 10.1371/journal.pone.0101916. PMID: 25010534; PMCID: PMC4092088] [Zhang Q, Liu Z, Wu S, Duan W, Chen S, Ou X, You H, Kong Y, Jia J. Meta-Analysis of Antinuclear Antibodies in the Diagnosis of Antimitochondrial Antibody-Negative Primary Biliary Cholangitis. *Gastroenterol Res Pract*. 2019 Jun 10;2019:8959103. Doi: 10.1155/2019/8959103. PMID: 31281353; PMCID: PMC6590611] Поэтому их определение в силу низкой чувствительности не может применяться для исключения ПБХ, но высокая специфичность позволяет использовать для подтверждения диагноза ПБХ.

Выявление ПБХ-специфических антинуклеарных аутоантител не может гарантировать правильность диагноза ПБХ даже у пациентов с холестатическими биохимическими показателями. При наблюдении за 155 пациентами с положительным результатом на специфические антитела и повышенным уровнем ЩФ и/или ГГТ были выявлены другие причины заболевания, в том числе 100 пациентов с заболеваниями печени, не связанными с ПБХ, и 55 пациентов с заболеваниями, не связанными с печенью, что позволило сделать вывод о необходимости тщательного поиска конкурирующих этиологических факторов и по возможности своевременного лечения. [Zeng X, Lv T, Li S, Chen S, Li B, Lu Z, Wang Y, Ou X, Zhao X, You H, Duan W, Jia J. Patients with AMA/anti-sp100/anti-gp210 Positivity and Cholestasis Can Manifest Conditions Beyond Primary Biliary Cholangitis. *J Clin Transl Hepatol*. 2025 Mar 28;13(3):200-206. Doi: 10.14218/JCTH.2024.00374. Epub 2025 Jan 17.]

### **2.6.2.3. АМА–позитивность без биохимических изменений**

«Изолированная АМА позитивность» - состояние, которое определяется выявлением АМА в сыворотке крови в диагностическом титре при отсутствии клинических и лабораторных признаков холестаза. АМА-позитивные пациенты без клинических проявлений ПБХ и лабораторных признаков холестаза представляют большую гетерогенную по составу группу, требующую дифференцированного подхода. [You H, Ma X, Efe C, Wang G, Jeong SH, Abe K, Duan W, Chen S, Kong Y, Zhang D, Wei L, Wang FS, Lin HC, Yang JM, Tanwandee T, Gani RA, Payawal DA, Sharma BC, Hou J, Yokosuka O, Dokmeci AK, Crawford D, Kao JH, Piratvisuth T, Suh DJ, Lesmana LA, Sollano J, Lau G, Sarin SK, Omata M, Tanaka A, Jia J. APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Hepatol Int*. 2022 Feb;16(1):1-23. Doi: 10.1007/s12072-021-10276-6. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35119627; PMCID: PMC8843914]

**Рекомендуется при выявлении изолированного повышения АМА в отсутствие синдрома холестаза проводить регулярный мониторинг (определение ЩФ и ГГТ 1 раз в год) для своевременного выявления ПБХ и при обнаружении биохимических признаков холестаза (повышение ЩФ и/или ГГТ) провести переоценку диагноза.**

*European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol*. 2017 Jul;67(1):145-172. Doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28427765.

You H, Ma X, Efe C, Wang G, Jeong SH, Abe K, Duan W, Chen S, Kong Y, Zhang D, Wei L, Wang FS, Lin HC, Yang JM, Tanwandee T, Gani RA, Payawal DA, Sharma BC, Hou J, Yokosuka O, Dokmeci AK, Crawford D, Kao JH, Piratvisuth T, Suh DJ, Lesmana LA, Sollano J, Lau G, Sarin SK, Omata M, Tanaka A, Jia J. APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Hepatol Int*. 2022 Feb;16(1):1-23. Doi: 10.1007/s12072-021-10276-6. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35119627; PMCID: PMC8843914.

You H, Duan W, Li S, Lv T, Chen S, Lu L, Ma X, Han Y, Nan Y, Xu X, Duan Z, Wei L, Jia J, Zhuang H; Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines on the Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis (2021). *J Clin Transl Hepatol*. 2023 Jun 28;11(3):736-746. Doi: 10.14218/JCTH.2022.00347. Epub 2023 Feb 10. PMID: 36969891; PMCID: PMC10037524.

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 4)**

**Комментарии.** Ряд исследований демонстрирует, что у здоровых лиц АМА выявляются в 0,07- 9,9% случаев [Mattalia A., Quaranta S., Leung P.S., et al. Characterization of antimitochondrial antibodies in health adults. *Hepatology*. 1998; 27 (3): 656–661. Omagari K., Rowley M.J., Whittingham S., et al. Autoantibodies to M2 mitochondrial autoantigens in normal human sera by immunofluorescence and novel assays. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 1996; 11 (7): 610–616. Turchany J.M., Uibo R., Kivik T., et al. A study of antimitochondrial antibodies in a random population in Estonia. *Am. J. Gastroenterol*. 1997; 92 (1): 124–126]. . В 1996 г]. Однако, длительные наблюдения за подобными «здоровыми» лицами выявили их неоднородность. В одном из ранних исследований на протяжении 18 лет прослежены истории болезни 29 бессимптомных АМА позитивных пациентов, у которых в 40 % случаев по данным биопсии был диагностирован ПБХ. За период наблюдения у 76% пациентов появились симптомы ПБХ, а у 83% повышение ЩФ. Авторы отметили более легкое течение ПБХ у этих больных – ни у одного из них не развилась цирроз печени. [Metcalfe J.V., Mitchinson H.C., Palmer J.M., et al. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 1996; 348 (9039): 1399–1402]. Недавнее одноцентровое исследование показало, что более 80% пациентов с положительными АМА и нормальной ЩФ имели гистологические признаки ПБХ. [Sun C, Xiao X, Yan L, 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. Doi: 10.1016/j.jaut.2019.01.005]. Эти данные подтверждаются КИ, в котором у 30 пациентов с положительными АМА и/или ПБХ-специфическими АНА, но нормальным уровнем ЩФ в сыворотке крови, в 80% случаев выявлялись гистологические признаки ПБХ [Terziroli BB, Stirnimann G, Mertens J, et al. Primary biliary cholangitis with normal alkaline phosphatase: a neglected clinical entity challenging current guidelines. *J Autoimmun*. 2021;116:102578. Doi: 10.1016/j.jaut.2020.102578].

В рекомендациях APASL предлагается при изолированном повышении АМА у отдельных пациентов (с повышенным уровнем IgM, высоким титром АМА или ЩФ, близким к ВГН) рассматривать возможность биопсии печени для выявления доклинического ПБХ

You H, Ma X, Efe C, Wang G, Jeong SH, Abe K, Duan W, Chen S, Kong Y, Zhang D, Wei L, Wang FS, Lin HC, Yang JM, Tanwandee T, Gani RA, Payawal DA, Sharma BC, Hou J, Yokosuka O, Dokmeci AK, Crawford D, Kao JH, Piratvisuth T, Suh DJ, Lesmana LA, Sollano J, Lau G, Sarin SK, Omata M, Tanaka A, Jia J. APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Hepatol Int*. 2022 Feb;16(1):1-23. Doi: 10.1007/s12072-021-10276-6. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35119627; PMCID: PMC8843914.

You H, Duan W, Li S, Lv T, Chen S, Lu L, Ma X, Han Y, Nan Y, Xu X, Duan Z, Wei L, Jia J, Zhuang H; Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines on the Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis (2021). *J Clin Transl Hepatol*. 2023 Jun 28;11(3):736-746. Doi: 10.14218/JCTH.2022.00347. Epub 2023 Feb 10. PMID: 36969891; PMCID: PMC10037524. EASL рекомендует проводить наблюдение за пациентами положительными на АМА с нормальными печеночными показателями сыворотки крови с ежегодным тестированием биохимических показателей для ранней диагностики ПБХ. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017 Jul;67(1):145-172. Doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28427765.

Группы высокого риска развития ПБХ при АМА-позитивности, которым следует рассматривать выполнение биопсии печени рассмотрены в выше в разделе 2.5 “Морфологическая диагностика”

#### **2.6.2.4 Диагностика иммуноопосредованных заболеваний, ассоциированных с ПБХ**

**При возникновении подозрений на развитие коморбидного иммуноопосредованного заболевания у пациента с ПБХ показано выполнение скринингового обследования и консультация профильного специалиста (ревматолог, эндокринолог, дерматолог, офтальмолог) в соответствии с КР по предполагаемому заболеванию**

*European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017 Jul;67(1):145-172. Doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28427765.*

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии.** При курации пациентов с ПБХ со стороны лечащего врача необходим высокий уровень настороженности в отношении выявления коморбидных иммунозависимых заболеваний, в первую очередь, ревматических, гастроэнтерологических, эндокринологических и кожных.

Заподозрить развитие коморбидной патологии следует на основании клинических и/или лабораторных данных, указывающих на развитие внепеченочного поражения. В таблице 2 указан спектр клинических проявлений, позволяющих заподозрить развитие коморбидной ревматической патологии, ассоциированной с ПБХ, и рекомендуемые первичные обследования, включающие обязательную консультацию ревматолога. Дальнейшее обследование при подозрении на ассоциированное с ПБХ АИЗ выполняется в соответствии с КР по соответствующей нозологической форме

Таблица 2. Спектр клинических проявлений, позволяющих заподозрить развитие коморбидной ревматической патологии, ассоциированной с ПБХ, и план дообследования пациентов

[https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/250\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/250_3) \\\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> \\\ [https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2022/Клин\\_рек\\_%20терапевты\\_6.pdf](https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2022/Клин_рек_%20терапевты_6.pdf) \\\ Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, Rasmussen A, Scofield H, Vitali C, Bowman SJ, Mariette X; International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 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 Jan;69(1):35-45. doi: 10.1002/art.39859. Epub 2016 Oct 26. PMID: 27785888; PMCID: PMC5650478.

Клинические симптомы	Нозологические формы	Рекомендации по предварительному дообследованию
<p>Артралгия, артрит, утренняя скованность</p>	<p>Ревматоидный артрит (наиболее характерно)</p> <p>Системная красная волчанка (высоко характерно)</p> <p>Системная склеродермия (характерно), болезнь Шёгрена (возможно), Оверлап-синдром, смешанное заболевание соединительной ткани (характерно)</p>	<p>Оценка наличия синовита в пораженных суставах</p> <p>Определение острофазовых показателей (СРБ, СОЭ)</p> <p>Определение ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП)</p> <p>Консультация ревматолога</p>
<p>Сухой синдром (ксеростомия, ксерофтальмия)</p>	<p>Болезнь Шёгрена (наиболее характерно)</p>	<p>Тест Ширмера</p> <p>Сиалометрия, УЗИ слюнных желез</p> <p>Определение острофазовых показателей (СРБ, СОЭ)</p>
<p>Паротит (увеличение околоушных слюнных желез)</p>		<p>Определение антинуклеарного фактора (АНФ), РФ, анти-Ro/SSA, анти-Ro52 аутоантител</p> <p>Консультация ревматолога, офтальмолога</p>

Синдром Рейно	<p>Системная склеродермия (наиболее характерно)</p> <p>Системная красная волчанка, смешанное заболевание соединительной ткани, оверлап-синдром (возможно)</p>	<p>Капилляроскопия ногтевого ложа</p> <p>КТ органов грудной клетки</p> <p>ЭХО-КГ</p> <p>Функция внешнего дыхания, диффузионная способность легких</p>
Склеродактилия (локальное утолщение и уплотнение кожи пальцев рук), отечность кистей, язвы или рубцовые изменения кончиков пальцев	<p>Системная склеродермия (наиболее характерно)</p> <p>Оверлап-синдром, смешанное заболевание соединительной ткани (характерно)</p>	<p>Определение антинуклеарного фактора (АНФ), антител к топоизомеразе-1, белкам центромер, РНК-полимеразе III</p> <p>Консультация ревматолога</p>
Телеагиэктазии	Системная склеродермия (наиболее характерно)	
Эритематозные высыпания на скулах «бабочка», фотосенсибилизация, дискоидные очаги на коже	Системная красная волчанка (наиболее характерно)	<p>Клинический анализ крови (цитопении), общий анализ мочи, фильтрационная способность почек</p> <p>Определение антинуклеарного фактора (АНФ), антител к</p>
Лихорадка неясного генеза, клинические проявления серозита (перикардит, плеврит)		<p>двуспиральной ДНК, кардиолипину, уровни С3 и С4 компонентов комплемента</p> <p>Консультация ревматолога</p>

### 2.6.3. 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 данных, клинических и лабораторных данных, профилей антител, оценку фиброза печени с использованием как инвазивных, так и неинвазивных методов, ответ на лечение. Martini F, Balducci D, Mancinelli M, Buzzanca V, Fracchia E, Tarantino G, Benedetti A, Marzioni M, Maroni L. Risk Stratification in Primary Biliary Cholangitis. J Clin Med. 2023 Sep 1;12(17):5713. doi: 10.3390/jcm12175713. PMID: 37685780; PMCID: PMC10488776.

**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.**

Martini F, Balducci D, Mancinelli M, Buzzanca V, Fracchia E, Tarantino G, Benedetti A, Marzioni M, Maroni L. Risk Stratification in Primary Biliary Cholangitis. J Clin Med. 2023 Sep 1;12(17):5713. doi: 10.3390/jcm12175713. PMID: 37685780; PMCID: PMC10488776 **Ошибка!**

**Недопустимый объект гиперссылки.** European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017 Jul;67(1):145-172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28427765. Onofrio FQ, Hirschfield GM, Gulamhusein AF. A Practical Review of Primary Biliary Cholangitis for the Gastroenterologist. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2019 Mar;15(3):145-154. PMID: 31061656; PMCID: PMC6495411.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** Оценка риска начинается с момента верификации диагноза ПБХ. Она включает в себя демографические факторы (возраст и пол), лабораторные данные (включая показатели функции печени), клинические и серологические параметры (такие как профиль антител), неинвазивную диагностику фиброза. Lindor K.D., Bowlus C.L., Boyer J., Levy C., Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2019;69:394-419. doi: 10.1002/hep.30145.

#### 1. Демографические данные

1.1. Пол. Поскольку известно, что ПБХ преимущественно поражает женщин, у мужчин часто диагноз устанавливается с задержкой, что приводит к его выявлению на более продвинутой стадии заболевания (ЦП). По сравнению с женщинами у мужчин с ПБХ отмечается повышенный риск развития желтухи, острой печеночной недостаточности, спонтанного бактериального перитонита, трансплантации печени и смертности, связанной с печенью. Заболеваемость ГЦР выше у мужчин, не ответивших на терапию УДХК, по сравнению с ответившими на терапию с ОР= 4,44. У женщин риск ГЦР увеличивается пропорционально гистологической стадии, тогда как у мужчин ГЦР может возникнуть на

любой стадии. Martini F, Balducci D, Mancinelli M, Buzzanca V, Fracchia E, Tarantino G, Benedetti A, Marzioni M, Maroni L. Risk Stratification in Primary Biliary Cholangitis. *J Clin Med.* 2023 Sep 1;12(17):5713. doi: 10.3390/jcm12175713. PMID: 37685780; PMCID: PMC10488776. \\Lindor K.D., Bowlus C.L., Boyer J., Levy C., Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2019;69:394–419. doi: 10.1002/hep.30145. \\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;67:145–172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022.

1.2. *Возраст.* В старшей группе пациентов (возраст на момент постановки диагноза > 55 лет) стандартизированный уровень смертности соответствует показателю в общей популяции, тогда как у молодых пациентов уровень смертности из-за причин, связанных с печенью в семь раз выше ожидаемого. Возраст на момент постановки диагноза тесно связан с ответом на терапию УДХК (от 90% среди пациентов старше 70 лет до менее 50% для пациентов моложе 30 лет) и выживаемостью без трансплантации. Молодой возраст связан с повышенным риском неэффективности лечения, ТП и смерти, тогда как самые высокие шансы хорошего ответа на терапию УДХК наблюдаются у пациентов старше 65 лет. Kubota J., Ikeda F., Terada R., Kobashi H., Fujioka S., Okamoto R., Baba S., Morimoto Y., Ando M., Makino Y., 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;44:1000–1006. doi: 10.1007/s00535-009-0090-2. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** Carbone M., Mells G.F., Pells G., Dawwas M.F., Newton J.L., Heneghan M.A., Neuberger J.M., Day D.B., Ducker S.J., Sandford R.N., et al. Sex and Age Are Determinants of the Clinical Phenotype of Primary Biliary Cirrhosis and Response to Ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology.* 2013;144:560–569.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2012.12.005. \\Cheung A.C., Lammers W.J., Murillo Perez C.F., van Buuren H.R., Gulamhusein A., Trivedi P.J., Lazaridis K.N., Ponsioen C.Y., Floreani A., Hirschfield G.M., 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;17:2076–2084.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2018.12.028.

## 2. Клинические факторы

2.1. *Симптомный ПБХ.* Считается, что наличие симптомов ПБХ (зуд, слабость\утомляемость, сухой синдром и др.) свидетельствует о худшем прогнозе, но данные о влиянии симптомов на прогноз у пациентов с ПБХ противоречивы. Вероятно, наличие симптомов является показателем стадии заболевания, а не независимым фактором, определяющим прогноз. Mitchison H.C., Lucey M.R., Kelly P.J., Neuberger J.M., Williams R., James O.F.W. Symptom Development and Prognosis in Primary Biliary Cirrhosis: A Study in Two Centers. *Gastroenterology.* 1990;99:778–784. doi: 10.1016/0016-5085(90)90968-7. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** 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;20:707–713. doi: 10.1016/S0168-8278(05)80139-4.

### 2.2. Ассоциированные с ПБХ заболевания

#### 2.2.1. Вариантный синдром ПБХ\АИГ

Вариантный синдром ПБХ\АИГ имеет худший долгосрочный прогноз по сравнению с «чистыми» ПБХ или АИГ без перекреста: ускоренное прогрессирование фиброза печени (69,6% против 46,2%), повышение риска смерти, связанной с печенью, и необходимости ТП.

Chazouillères O. Overlap Syndromes. *Dig. Dis.* 2015;33:181–187. doi: 10.1159/000440831. **Ошибка! Недопустимый объект**

**гиперссылки.** 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;105:345–353. doi: 10.1038/ajg.2009.616.

Хотя терапия УДХК может вызывать биохимический ответ у некоторых пациентов с ПБХ\АИГ, но большинству пациентов требуется комбинация УДХК и иммуносупрессивной терапии для снижения скорости прогрессирования фиброза.

Boberg K.M., Chapman R.W., Hirschfield G.M., Lohse A.W., Manns M.P., Schrupf E. Overlap Syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) Position Statement on a Controversial Issue. *J. Hepatol.* 2011;54:374–385. doi: 10.1016/j.jhep.2010.09.002.

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;44:400–406. doi: 10.1016/j.jhep.2005.10.017.

### 2.2.2. Внепеченочные АИЗ

Данные о влиянии на прогноз противоречивы. Так, в крупном ретроспективном КИ показано негативное влияние на выживаемость сочетания ПБХ с системной склеродермией. 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 Mar 17;2021:5557814. doi: 10.1155/2021/5557814. PMID: 33791253; PMCID: PMC7994093. В другом крупном КИ, не показано влияние АИЗ на прогноз ПБХ

Efe C, Torgutalp M, Henriksson I, Alalkim F, Lytyyak E, Trivedi H, Eren F, Fischer J, Chayanupatkul M, Coppo C, Purnak T, Muratori L, Werner M, Muratori P, Rorsman F, Onnerhag K, Nilsson E, Heurgué-Berlot A, Demir N, Semela D, Kıyıcı M, Schiano TD, Montano-Loza AJ, Berg T, Ozaslan E, Yoshida EM, Bonder A, Marschall HU, Beretta-Piccoli BT, Wahlin S. Extrahepatic autoimmune diseases in primary biliary cholangitis: Prevalence and significance for clinical presentation and disease outcome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Apr;36(4):936-942. doi: 10.1111/jgh.15214. Epub 2020 Aug 23. PMID: 32790935.4

## 3. Лабораторные данные

### 3.1. Биохимические показатели

Связь между активностью сывороточной ЩФ и риском ТП и смерти у пациентов с ПБХ является логлинейной, с более высокими уровнями ЩФ, указывающими на снижение шансов на выживание без ТП. Активность ЩФ  $> 2 \times$  ВГН на исходном уровне (ОШ = 2,13, 95% ДИ: 1,72–2,65) и после 1 года наблюдения (ОШ= 2,49, 95% ДИ: 2,14–2,89) демонстрировала самую высокую прогностическую способность. Активность ЩФ является надежным маркером ответа на лечение, а более низкие уровни указывают на лучший прогноз, снижение смертности и более продолжительное выживание без ТП. Прогностический потенциал ЩФ дополнительно усиливается, когда он комбинируется с уровнями билирубина или активностью ГГТ.

Lammers W.J., van Buuren H.R., Hirschfield G.M., Janssen H.L.A., Invernizzi P., Mason A.L., Ponsioen C.Y., Floreani A., Corpechot C., Mayo M.J., 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;147:1338–1349.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2014.08.029.

Corpechot C., Abenavoli L., Rabahi N., Chrétien Y., Andréani T., Johanet C., Chazouillères O., Poupon R. Biochemical Response to Ursodeoxycholic Acid and Long-Term Prognosis in Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology.* 2008;48:871–877. doi: 10.1002/hep.22428.

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 ПБХ. Общий билирубин обладает различной способностью предсказывать прогноз, даже если его уровни находятся в пределах референтных значений; в частности, значения  $> 0,6 \times \text{ВГН}$  связаны с худшими исходами.

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;10:1–7. doi: 10.1002/hep.1840100102. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** 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. doi: 10.1016/j.bpg.2018.06.006.

Murillo Perez C.F., Harms M.H., Lindor K.D., van Buuren H.R., Hirschfield G.M., Corpechot C., van der Meer A.J., Feld J.J., Gulamhusein A., Lammers W.J., 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;115:1066–1074. doi: 10.14309/ajg.0000000000000557.

### 3.2. Профиль аутоантител

Ни наличие АМА, ни их титр не имеют прогностического значения. Несмотря на ограниченное количество исследований и небольшие размеры выборки, установлено, что у АМА-отрицательных пациентов значительно более низкая выживаемость без осложнений, связанных с печенью, включая трансплантацию печени и смерть, по сравнению с АМА-положительными.

Dahlqvist G., Gaouar F., Carrat F., Meurisse S., Chazouillères O., Poupon R., Johanet C., Corpechot C. Large-scale Characterization Study of Patients with Antimitochondrial Antibodies but Nonestablished Primary Biliary Cholangitis. *Hepatology*. 2017;65:152–163. doi: 10.1002/hep.28859.

**Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** Marzorati S., Invernizzi P., Lleo A. Making Sense of Autoantibodies in Cholestatic Liver Diseases. *Clin. Liver. Dis.* 2016;20:33–46. doi: 10.1016/j.cld.2015.08.003. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.**

Joshi S., Cauch-Dudek K., Heathcote E.J., Lindor K., Jorgensen R., Klein R. Antimitochondrial Antibody Profiles: Are They Valid Prognostic Indicators in Primary Biliary Cirrhosis? *Am. J. Gastroenterol.* 2002;97:999–1002. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05620.x. Yamagiwa S. Autoantibodies in Primary Biliary Cirrhosis: Recent Progress in Research on the Pathogenetic and Clinical Significance. *World. J. Gastroenterol.* 2014;20:2606. doi: 10.3748/wjg.v20.i10.2606. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.**

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;51:745–752. doi: 10.3109/00365521.2015.1132337. Wesierska-Gadek J., Penner E., Battezzati P.M., Selmi C., Zuin M., Hitchman E., Worman H.J., Gershwin M.E., Podda M., Invernizzi P. Correlation of Initial Autoantibody Profile and Clinical Outcome in Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology*. 2006;43:1135–1144. doi: 10.1002/hep.21172.

Наличие анти-gp210 на момент постановки диагноза связано с более высокой частотой развития печеночной недостаточности (ОР = 5,77) и смертности (ОР = 2,38). 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;2019:1–12. doi: 10.1155/2019/9121207 У gp210-позитивных пациентов при постановке диагноза ПБХ отмечаются более высокие исходные уровни трансаминаз и билирубина, показатели жесткости печени, превышающие 9,6 кПа; кроме того, у них был повышенный риск смертности от всех причин или трансплантации печени (ОШ = 3,22). Такие пациенты хуже реагировали на лечение УДХК (16,7% против 39,3%), а пятилетняя выживаемость без трансплантации была ниже по сравнению с теми, у кого антитела к gp210 были отрицательными (75,7% против 90,4%).

Haldar D., Janmohamed A., Plant T., Davidson M., Norman H., Russell E., Serevina O., Chung K., Qamar K., Gunson B., et al. Antibodies to Gp210 and Understanding Risk in Patients with Primary Biliary Cholangitis. *Liver. Int.* 2021;41:535–544. doi: 10.1111/liv.14688.

Обсуждается, что включение антител против gp210 в системы оценки UK-PBC и GLOBE (см. далее) может потенциально улучшить их возможности стратификации риска.

Yang F., Yang Y., Wang Q., Wang Z., Miao Q., Xiao X., Wei Y., Bian Z., Sheng L., Chen 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;45:733–743. doi: 10.1111/apt.13927.

Zhao D.-T., Yan H.-P., Liao H.-Y., Liu Y.-M., Han Y., Zhang H.-P., Zhang W.-M., Huang C.-Y., Liu X.-H., Lou J.-L., 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;13:98076. doi: 10.3389/fimmu.2022.1098076.

Прогностическое значение антител к sp100 при ПБХ остается предметом продолжающегося обсуждения.

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;46:471–479. doi: 10.3109/08916934.2013.801461. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** Reig A., Norman G.L., Garcia M.,

Shums Z., Ruiz-Gaspà S., Bentow C., Mahler M., Romera M.A., Vinas O., Pares A. Novel Anti-Hexokinase 1 Antibodies Are Associated With Poor Prognosis in Patients With Primary Biliary Cholangitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2020;115:1634–1641. doi: 10.14309/ajg.0000000000000690. \\\Tana M.M., Shums Z., Milo J., Norman G.L., Leung P.S., Gershwin M.E., Noureddin M., Kleiner D.E., Zhao X., Heller T., et al. The Significance of Autoantibody Changes Over Time in Primary Biliary Cirrhosis. *Am. J. Clin. Pathol.* 2015;144:601–606. doi: 10.1309/AJCPQV4A7QAEEFEV.

Исследования в азиатской популяции показали значительную корреляцию между наличием антицентромерных антител и развитием портальной гипертензии, даже при отсутствии печеночной недостаточности.

Nakamura M., Kondo H., Mori T., Komori A., Matsuyama M., Ito M., Takii Y., Koyabu M., Yokoyama T., Migita K., et al. Anti-Gp210 and Anti-Centromere Antibodies Are Different Risk Factors for the Progression of Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology.* 2007;45:118–127. doi: 10.1002/hep.21472. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** Gao L., Tian X., Liu B., Zhang F. The Value of Antinuclear Antibodies in Primary Biliary Cirrhosis. *Clin. Exp. Med.* 2008;8:9–15. doi: 10.1007/s10238-008-0150-6.

Новые антитела в диагностике ПБХ по предварительным данным имеют прогностическое значение. Анти-KLHL12 связаны с усилением фиброза печени и повышением уровня билирубина. 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;10:801. doi: 10.3390/biomedicines10040801. **АНТИ-**

**НК1** связаны с более высокой вероятностью декомпенсации заболевания печени и более **низкой выживаемостью без ТП.** Norman G.L., Yang C.-Y., Ostendorf H.P., Shums Z., Lim M.J., Wang J., Awad A., Hirschfield

G.M., Milkiewicz P., Bloch D.B., et al. Anti-Kelch-like 12 and Anti-Hexokinase 1: Novel Autoantibodies in Primary Biliary Cirrhosis. *Liver. Int.* 2015;35:642–651. doi: 10.1111/liv.12690. \\\Rigopoulou E.J., Bogdanos D.P. Role of Autoantibodies in the Clinical Management of Primary Biliary Cholangitis. *World. J. Gastroenterol.* 2023;29:1795–1810. doi: 10.3748/wjg.v29.i12.1795. \\\Levy C., Bowlus C.L. Role of Antinuclear Antibodies in Primary Biliary Cholangitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2020;115:1604–1606. doi: 10.14309/ajg.0000000000000765. \\\Reig A., Norman G.L., Garcia M., Shums Z., Ruiz-Gaspà S., Bentow C., Mahler M., Romera M.A., Vinas O., Pares A. Novel Anti-Hexokinase 1 Antibodies Are Associated With Poor Prognosis in Patients With Primary Biliary Cholangitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2020;115:1634–1641. doi: 10.14309/ajg.0000000000000690.

#### 4. Гистологические данные

4.1. *Фиброз и воспаление.* Биопсия печени при ПБХ, выполняется лишь при атипичных проявлениях заболевания (серонегативное заболевание, перекрестные синдромы), но ее данные при этом определяют стадию заболевания и прогноз.

Hirschfield G.M., Beuers U., Corpechot C., Invernizzi P., Jones D., Marziani M., Schramm C. EASL Clinical Practice Guidelines: The Diagnosis and Management of Patients with Primary Biliary Cholangitis. *J. Hepatol.* 2017;67:145–172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022.

Фиброз и воспаление при ПБХ могут возникать в разные временные промежутки, демонстрировать разные терапевтические ответы и иметь разное прогностическое значение, оценка их по отдельности имеет решающее значение.

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;29:1007–1012. doi: 10.1002/hep.510290444.

Система, предложенная Y.Nakanuma с соавт. продемонстрировала превосходную прогностическую ценность и лучшее предсказание развития ЦП по сравнению с классическими системами морфологической оценки ПБХ.

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;47:174–181. doi: 10.1097/MCG.0b013e31827234e4. \\\Kakuda Y., Harada K., Sawada-Kitamura S., Ikeda H., Sato Y., Sasaki M., Okafuji H., Mizukoshi E., Terasaki S., Ohta H., et al. Evaluation of a New Histologic Staging and Grading System for Primary Biliary Cirrhosis in Comparison with Classical Systems. *Hum. Pathol.* 2013;44:1107–1117. doi: 10.1016/j.humphath.2012.09.017.

*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 гистологического прогрессирования Kumagi T., Guindi M., Fischer S.E., Arenovich T., Abdalian R., Coltescu C., Heathcote J.E., Hirschfield G.M. Baseline Ductopenia and Treatment Response Predict Long-Term Histological Progression in Primary Biliary Cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2010;105:2186–2194. doi: 10.1038/ajg.2010.216. \\\Carbone M., Ronca V., Bruno S., Invernizzi P., Mells G.F. Toward Precision Medicine in Primary Biliary Cholangitis. *Dig. Liver Dis.* 2016;48:843–850. doi: 10.1016/j.dld.2016.05.023.

## 5. Неинвазивные маркеры фиброза

### 5.1. Биомаркеры

Показатель APRI при постановке диагноза связан с исходами - трансплантацией печени/смертью (ОШ = 1,95). Пороговое значение APRI > 0,4 на исходном уровне является предиктором ТП/смерти и сохраняет статистическую значимость через 1 год независимо и аддитивно по отношению к ответу на УДХК.

Trivedi P.J., Bruns T., Cheung A., Li K.-K., Kittler C., Kumagi T., Shah H., Corbett C., Al-Harthy N., Acarsu U., et al. Optimising Risk Stratification in Primary Biliary Cirrhosis: AST/Platelet Ratio Index Predicts Outcome Independent of Ursodeoxycholic Acid Response. *J. Hepatol.* 2014;60:1249–1258. doi: 10.1016/j.jhep.2014.01.029.

ELF  $\geq 10,0$  прогнозирует более высокую частоту клинических осложнений и худшую выживаемость.

Fujinaga Y., Namisaki T., Takaya H., Tsuji Y., Suzuki J., Shibamoto A., Kubo T., Iwai S., Tomooka F., Takeda S., et al. Enhanced Liver Fibrosis Score as a Surrogate of Liver-Related Complications and Mortality in Primary Biliary Cholangitis. *Medicine*. 2021;100:e27403. doi: 10.1097/MD.00000000000027403.

Сывороточный агглютинин *Wisteria floribunda* положительный mac-2 связывающий белок (WFA + -M2BP) является многообещающим простым неинвазивным серологическим маркером, который независимо связан с фиброзом печени у пациентов с ПБХ.

Umemura T., Joshita S., Sekiguchi T., Usami Y., Shibata S., Kimura T., Komatsu M., Matsumoto A., Ota M., Tanaka E. Serum *Wisteria Floribunda* Agglutinin-Positive Mac-2-Binding Protein Level Predicts Liver Fibrosis and Prognosis in Primary Biliary Cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2015;110:857–864. doi: 10.1038/ajg.2015.118. \\\Nishikawa H., Enomoto H., Iwata Y., Hasegawa K., Nakano C., Takata R., Nishimura T., Yoh K.,

Aizawa N., Sakai Y., et al. Impact of Serum Wisteria Floribunda Agglutinin Positive Mac-2-Binding Protein and Serum Interferon- $\gamma$ -Inducible Protein-10 in Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatol. Res.* 2016;46:575–583. doi: 10.1111/hepr.12595

**5.2. Жесткость печени.** Жесткость печени при ТЭ является хорошим суррогатным маркером фиброза, используется для стадирования заболевания на исходном уровне и во время последующего наблюдения.

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017 Jul;67(1):145-172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28427765. **Ошибка!**

**Недопустимый объект гиперссылки.** Osman K.T., Maselli D.B., Idilman I.S., Rowan D.J., Viehman J.K., Harmsen W.S., Harnois D.M., Carey E.J., Gossard A.A., LaRusso N.F., 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;55:449–457. doi: 10.1097/MCG.0000000000001433.

Повышенная жёсткость печени 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.

Corpechot C., Carrat F., Gaouar F., Chau F., Hirschfield G., Gulamhusein A., Montano-Loza A.J., Lytvyak E., Schramm C., Pares A., et al. Liver Stiffness Measurement by Vibration-Controlled Transient Elastography Improves Outcome Prediction in Primary Biliary Cholangitis. *J. Hepatol.* 2022;77:1545–1553. doi: 10.1016/j.jhep.2022.06.017.

Показано, что жесткость печени, оцененная методом ТЭ, или ее увеличение > 2,1 кПа/год являются хорошими пороговыми значениями для прогнозирования риска будущей печеночной декомпенсации или пересадки печени 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;56:198–208. doi: 10.1002/hep.25599.

Метод двумерной эластографии сдвиговой волны (2D-SWE) также продемонстрировал хорошую корреляцию с гистологическим фиброзом печени у смешанных групп пациентов с хроническими заболеваниями печени, но менее изучен Yan Y., Xing X., Lu Q., Wang X., Luo X., Yang L. Assessment of Biopsy Proven Liver Fibrosis by Two-Dimensional Shear Wave Elastography in Patients with Primary Biliary Cholangitis. *Dig. Liver Dis.* 2020;52:555–560. doi: 10.1016/j.dld.2020.02.002. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** Schulz M., Wilde A.-C.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;12:1235–1242. doi: 10.21037/qims-21-657.

МР-эластография позволяет точно выявлять прогрессирующий фиброз с пороговым значением 4,60 кПа (площадь под ROC-кривой = 0,82), превосходя биохимические тесты, и может предсказывать печеночную декомпенсацию и осложнения, связанные с печенью (ОШ = 2,09). Однако она показала худшую эффективность в дифференциации ранних стадий фиброза по сравнению с ТЭ. Osman K.T., Maselli D.B., Idilman I.S., Rowan D.J., Viehman J.K., Harmsen W.S., Harnois D.M., Carey E.J., Gossard A.A., LaRusso N.F., 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;55:449–457. doi: 10.1097/MCG.0000000000001433.

б. *Ответ на терапию является основным фактором, влияющим на прогноз.* Martini F, Balducci D, Mancinelli M, Buzzanca V, Fracchia E, Tarantino G, Benedetti A, Marzioni M, Maroni L. Risk Stratification in Primary Biliary Cholangitis. J Clin Med. 2023 Sep 1;12(17):5713. doi: 10.3390/jcm12175713. PMID: 37685780; PMCID: PMC10488776.

Сроки и критерии ответа подробно описаны в разделе 3.1.1.3. “Оценка ответа на терапию”.

На этапе постановки диагноза возможно применение Шкалы ожидаемого ответа на УДХК (URS), которая использует различные предварительные клинические и серологические переменные для выявления пациентов с высоким риском неэффективности монотерапии УДХК. Carbone M., Nardi A., Flack S., Carpino G., Varvaropoulou N., Gavrilă C., Spicer A., Badrock J., Bernuzzi F., Cardinale V., 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;3:626–634. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30163-8. Yagi M., Matsumoto K., Komori A., Abe M., Hashimoto N., Inao M., Namisaki T., Kawata K., Ninomiya M., Fujii H., et al. A Validation Study of the Ursodeoxycholic Acid Response Score in Japanese Patients with Primary Biliary Cholangitis. Liver Int. 2020;40:1926–1933. doi: 10.1111/liv.14534. **Онлайн-калькулятор:** <https://www.mat.uniroma2.it/~alenardi/URS.html> (дата обращения: 11 августа 2025 г.). Несмотря на то, что URS прошел внешнюю проверку и показал высокую точность, данный инструмент пока не был интегрирован в реальную клиническую практику.

Основные показатели для стратификации риска на этапе установления диагноза приведены в таблице 3

**Таблица 3 Стратификация риска при первичном билиарном холангите (ПБХ) на исходном уровне.**

	Низкий риск	Высокий риск
Возраст	>55 лет	<55 лет
Пол	Женский	Мужской
Клиническая картина	Нет симптомов	Заболевание с клиническими симптомами Синдром перекреста АИГ/ПБХ Ранний дуктопенический вариант
Профиль антител	АМА -	Анти-gp210+ Антицентромерные антитела (ACA) + Антитела к гексокиназе-1 (HK1) + Антитела к белку Kelch-like 12 (KLHL12) +
Биохимическая панель	Нормальный уровень билирубина	уровень билирубина > 1× ВГН Активность ЩФ ≥ 2× ВГН

	Активность ЩФ < 2× ВГН	Оценка по шкале APRI > 0,54
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 Показатель повышенного фиброза печени (ELF) < 10,0 Жесткость печени при магнитно-резонансной эластографии > 4,6 кПа	Жесткость печени при ТЭ > 15 кПа/повышается > 2,1 кПа/год Показатель ELF ≥ 10,0 Жесткость печени при магнитно-резонансной эластографии > 4,6 кПа

Управление стратифицированными рисками обсуждается в разделе 3. Лечение

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

*Lam L, Soret PA, Lemoine S, Hansen B, Hirschfield G, Gulamhusein A, Montano-Loza AJ, Lytvyak E, Parés A, Olivas I, Londono MC, Rodriguez-Tajes S, Eaton JE, Osman KT, Schramm C, Sebode M, Lohse AW, Dalekos G, Gatselis N, Nevens F, Cazzagon N, Zago A, Russo FP, Floreani A, Abbas N, Trivedi P, Thorburn D, Saffioti F, Barkai L, Roccarina D, Calvaruso V, Fichera A, Delamarre A, Sobenko N, Villamil AM, Medina-Morales E, Bonder A, Patwardhan V, Rigamonti C, Carbone M, Invernizzi P, Cristoferi L, van der Meer A, de Veer R, Zigmond E, Yehezkel E, Kremer AE, Deibel A, Bruns T, Große K, Wetten A, Dyson JK, Jones D, Levy C, Tanaka A, Dumortier J, Pageaux GP, de Lédinghen V, Carrat F, Chazouillères O, Corpechot C; Global & ERN Rare-Liver PBC Study Groups. Dynamics of Liver Stiffness Measurement and Clinical Course of Primary Biliary Cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024 Dec;22(12):2432-2441.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2024.06.035. Epub 2024 Jul 15. PMID: 39019421. |||Corpechot C, Carrat F, Gaouar F, Chau F, Hirschfield G, Gulamhusein A, Montano-Loza AJ, Lytvyak E, Schramm C, Pares A, Olivas I, Eaton JE, Osman KT, Dalekos G, Gatselis N, Nevens F, Cazzagon N, Zago A, Russo FP, Abbas N, Trivedi P, Thorburn D, Saffioti F, Barkai L, Roccarina D, Calvaruso V, Fichera A, Delamarre A, Medina-Morales E, Bonder A, Patwardhan V, Rigamonti C, Carbone M, Invernizzi P, Cristoferi L, van der Meer A, de Veer R, Zigmond E, Yehezkel E, Kremer AE, Deibel A, Dumortier J, Bruns T, Große K, Pageaux GP, Wetten A, Dyson J, Jones D, Chazouillères O, Hansen B, de Lédinghen V; Global & ERN Rare-Liver PBC Study Groups. Liver stiffness measurement by vibration-controlled transient elastography improves outcome prediction in primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2022 Dec;77(6):1545-1553. doi: 10.1016/j.jhep.2022.06.017. Epub 2022 Jun 28. PMID: 35777587.*

**Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарии:** В ряде 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, трансплантация печени или смерть) и результаты ТЭ. Жесткость печени была независимо связана с неблагоприятными клиническими исходами в когортах деривации и валидации: скорректированные ОР на дополнительный кПа составили 1,040 и 1,042 соответственно. Пороговые значения 8 кПа и 15 кПа оптимально разделили группы низкого, среднего и **ВЫСОКОГО РИСКА**. Corpechot C, Carrat F, Gaouar F, Chau F, Hirschfield G, Gulamhusein A, Montano-Loza AJ, Lytvayak E, Schramm C, Pares A, Olivas I, Eaton JE, Osman KT, Dalekos G, Gatselis N, Nevens F, Cazzagon N, Zago A, Russo FP, Abbas N, Trivedi P, Thorburn D, Saffioti F, Barkai L, Roccarina D, Calvaruso V, Fichera A, Delamarre A, Medina-Morales E, Bonder A, Patwardhan V, Rigamonti C, Carbone M, Invernizzi P, Cristofori L, van der Meer A, de Veer R, Zimmond E, Yechezkel E, Kremer AE, Deibel A, Dumortier J, Bruns T, Große K, Pageaux GP, Wetten A, Dyson J, Jones D, Chazouillères O, Hansen B, de Lédinghen V; Global & ERN Rare-Liver PBC Study Groups. Liver stiffness measurement by vibration-controlled transient elastography improves outcome prediction in primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2022 Dec;77(6):1545-1553. doi: 10.1016/j.jhep.2022.06.017. Epub 2022 Jun 28. PMID: 35777587.

**Всем пациентам с ПБХ и дислипидемией рекомендуется оценить риски развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений в соответствии с КР 752\_1 “Нарушения липидного обмена” для своевременного назначения лечения**

[Solaymani-Dodaran M, Aithal GP, Card T, et al. Risk of cardiovascular and cerebrovascular events in primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2784–8. 10.1111/j.1572-0241.2008.02092.x]. |||| Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аниелес А.А., Арабидзе Г.Г., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., Ахмеджанов Н.М., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Воевода М.И., Галстян Г.Р., Галявич А.С., Горнякова Н.Б., Гуревич В.С., Дедов И.И., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Ерегин С.Я., Еришова А.И., Иртюга О.Б., Карпов С.Р., Карпов Ю.А., Качковский М.А., Кобалава Ж.Д., Козилова Н.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Мартынов А.И., Мешков А.Н., Небиеридзе Д.В., Недогода С.В., Обрезан А.Г., Олейников В.Э., Покровский С.Н., Рагино Ю.И., Ротарь О.П., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Филиппов А.Е., Халимов Ю.Ш., Чазова И.Е., Шапошник И.И., Шестакова М.В., Якушин С.С., Шляхто Е.В. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(5):5471. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>

**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. *Allocca, M. Crosignani, A. Gritti, A. Hypercholesterolaemia is not associated with early atherosclerotic lesions in primary biliary cirrhosis Gut. 2006; 55:1795-1800*. Longo M., Crosignani A., Battezzati P.M. et al. Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis. *Gut.* 2002; 51: 265–269. Соответственно, следует особое внимание уделять выявлению пациентов с ПБХ и атерогенными дислипидемиями, например метаболическим синдромом (с высоким уровнем холестерина, низким уровнем ЛПВП и высоким уровнем ЛПНП). *Hirschfield G.M., Dyson J.K., Graeme J.M.A. et al. The British Society of Gastroenterology/UKPBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. Gut. 2018; doi: 10.1136/gutjnl-2017-315259*

**Всем пациентам с ПБХ в возрасте 40 лет и старше при постановке диагноза рекомендуется индивидуальный расчет 10-летнего риска основных остеопоротических переломов по методу FRAX при недоступности рентгеновской денситометрии для своевременного выявления лиц, требующих назначения противоостеопоротической терапии**

*[Праишнова МК, Райхельсон КЛ, Ковязина ВП. Персонализированный подход к оценке минеральной плотности костной ткани у женщин с первичным биллиарным холангитом. Клиническая больница. 2018 Дек.;26(4):8-14]*

### **Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 3)**

**Комментарии:** Остеопения и остеопороз является распространенным осложнением и встречается примерно у 20–45% при ПБХ, чаще встречается у пациентов, перенесших ТП и у женщин в постменопаузе и приводит к риску низкоэнергетических переломов.

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

*Efe C., Torgutalp M., Henriksson I. 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. doi: 10.1111/jgh.15214*

*Guañabens N., Cerdá D., Monegal A. et al. Low bone mass and severity of cholestasis affect fracture risk in patients with primary biliary cirrhosis. Gastroenterol. 2010; 138: 2348–2356. doi: 10.1053/j.gastro.2010.02.016*

К факторам риска остеопенического заболевания костей при ПБХ относят: женский пол, менопаузальный статус, низкий индекс массы тела (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. У пациентов с ПБХ также отмечаются более высокие маркеры костной резорбции (гидроксипролин в моче) и более низкие маркеры костеобразования (остеокальцин).

*Guañabens N., Parés A., Ros I. 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: 573–577. doi: 10.1016/j.jhep.2004.11.035*

Для оценки 10-летнего прогнозируемого абсолютного риска переломов следует использовать шкалу FRAX, рекомендуемую ВОЗ, для оценки риска переломов (<https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=rs>). При доступности следует выполнить измерение МПКТ методом денситометрии (см. 2.4 Инструментальные диагностические исследования), и затем пересчитать абсолютный риск с помощью FRAX с учетом показателя МПКТ.

**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.

Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, Patanwala I, Pereira SP, Thain C, Thorburn D, Tiniakos D, Walmsley M, Webster G, Jones DEJ. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut*. 2018 Sep;67(9):1568-1594. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315259. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29593060; PMCID: PMC6109281. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** Hollingsworth KG, Newton JL, Robinson L, et al. Loss of capacity to recover from acidosis in repeat exercise is strongly associated with fatigue in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:155–61. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** You H, Ma X, Efe C, Wang G, Jeong SH, Abe K, Duan W, Chen S, Kong Y, Zhang D, Wei L, Wang FS, Lin HC, Yang JM, Tanwandee T, Gani RA, Payawal DA, Sharma BC, Hou J, Yokosuka O, Dokmeci AK, Crawford D, Kao JH, Piratvisuth T, Suh DJ, Lesmana LA, Sollano J, Lau G, Sarin SK, Omata M, Tanaka A, Jia J. APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Hepatol Int*. 2022 Feb;16(1):1-23. doi: 10.1007/s12072-021-10276-6. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35119627; PMCID: PMC8843914.

**Рекомендуется информировать пациентов с ПБХ о целесообразности поддержания регулярной физической активности и нормальной массы тела, отказа от табакокурения и ограничение употребления алкоголя, а на поздних стадиях – полного отказа от употребления алкоголя для снижения риска прогрессирования заболевания, профилактики осложнений**

Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, Patanwala I, Pereira SP, Thain C, Thorburn D, Tiniakos D, Walmsley M, Webster G, Jones DEJ. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut*. 2018 Sep;67(9):1568-1594. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315259. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29593060; PMCID: PMC6109281. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** Hollingsworth KG, Newton JL, Robinson L, et al. Loss of capacity to recover from acidosis in repeat exercise is strongly associated with fatigue in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:155–61. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** You H, Ma X, Efe C, Wang G, Jeong SH, Abe K, Duan W, Chen S, Kong Y, Zhang D, Wei L, Wang FS, Lin HC, Yang JM, Tanwandee T, Gani RA, Payawal DA, Sharma BC, Hou J, Yokosuka O, Dokmeci AK, Crawford D, Kao JH, Piratvisuth T, Suh DJ, Lesmana LA, Sollano J, Lau G, Sarin SK, Omata M, Tanaka A, Jia J. APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Hepatol Int*. 2022 Feb;16(1):1-23. doi: 10.1007/s12072-021-10276-6. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35119627; PMCID: PMC8843914. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** Koretz RL, Avenell A, Lipman TO. Nutritional support for liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5:CD008344. doi: 10.1002/14651858.CD008344.pub2. [Antar R, Wong P, Ghali P. A meta-analysis of nutritional supplementation for management of hospitalized alcoholic hepatitis. \*Can J Gastroenterol\*. 2012;26:463–467. doi:10.1155/2012/945707.](#) **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** Zhang XX, Wang LF, Jin L, Li YY, Hao SL, Shi YC, Zeng QL, Li ZW, Zhang Z, Lau GK, Wang FS. Primary biliary cirrhosis-associated hepatocellular carcinoma in Chinese patients: incidence and risk factors. *World J Gastroenterol*. 2015 Mar 28;21(12):3554-63. doi: 10.3748/wjg.v21.i12.3554. PMID: 25834320; PMCID: PMC4375577. [Corpechot C, Gaouar F, Chrétien Y, et al. Smoking as an independent risk factor of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis. \*J Hepatol\*. 2012;56:218–224. doi: 10.1016/j.jhep.2011.03.031;](#) **Ошибка!**

**Недопустимый объект гиперссылки.** *Hindi M, Levy C, Couto CA, et al. Primary biliary cirrhosis is more severe in overweight patients. J Clin Gastroenterol. 2013;47:e28–32. doi: 10.1097/MCG.0b013e318261e65*

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 4).**

Имеются ограниченные данные о негативном влиянии табакокурения, и избыточной массы тела на течение ПБХ *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 Jan;56(1):218-24. doi: 10.1016/j.jhep.2011.03.031. Epub 2011 May 19. PMID: 21703179., Hindi M, Levy C, Couto CA, et al. Primary biliary cirrhosis is more severe in overweight patients. J Clin Gastroenterol. 2013;47:e28-32 Howel D, Fischbacher CM, Bhopal RS, et al. An exploratory population-based case-control study of primary biliary cirrhosis. Hepatology 2000;31:1055–60.* 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, *You H, Ma X, Efe C, Wang G, Jeong SH, Abe K, Duan W, Chen S, Kong Y, Zhang D, Wei L, Wang FS, Lin HC, Yang JM, Tanwandee T, Gani RA, Payawal DA, Sharma BC, Hou J, Yokosuka O, Dokmeci AK, Crawford D, Kao JH, Piratvisuth T, Suh DJ, Lesmana LA, Sollano J, Lau G, Sarin SK, Omata M, Tanaka A, Jia J. APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. Hepatol Int. 2022 Feb;16(1):1-23. doi: 10.1007/s12072-021-10276-6. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35119627; PMCID: PMC8843914.* Имеются данные о том, что потребление алкоголя повышает риск развития ГЦК при ПБХ, хотя в других исследованиях это не подтверждается *Zhang XX, Wang LF, Jin L, Li YY, Hao SL, Shi YC, Zeng QL, Li ZW, Zhang Z, Lau GK, Wang FS. Primary biliary cirrhosis-associated hepatocellular carcinoma in Chinese patients: incidence and risk factors. World J Gastroenterol. 2015 Mar 28;21(12):3554-63. doi: 10.3748/wjg.v21.i12.3554. PMID: 25834320; PMCID: PMC4375577. [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 Oct;50\(4\):1162-8. doi: 10.1002/hep.23095. PMID: 19585656.](#)*

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. *Hollingsworth KG, Newton JL, Robinson L, et al. Loss of capacity to recover from acidosis in repeat exercise is strongly associated with fatigue in primary biliary cirrhosis. J Hepatol 2010;53:155–61.* (см. далее раздел 3.1.3. “Симптоматическое лечение”)

Пациентам с ПБХ и декомпенсированным ЦП следует придерживаться принципов питания при ЦП [кр ЦП]. Пациентам с ПБХ и остеопенией/остеопорозом следует придерживаться рекомендаций по питанию и физической активности при остеопорозе [кр остеопороз] Пациентам с ПБХ и ожирением и/или НАЖБП следует придерживаться принципов питания и изменения образа жизни при этих заболеваниях [AASLD 2018]

### **3.1.2. Лекарственное лечение**

#### **3.2.1. Базисная (болезнь-модифицирующая) терапия**

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), обетихоловая кислота.

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

Примерно 60 % пациентов отвечают на терапию УДХК\*\* [Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, Drenth JP, Pockros PJ, Regula J, Beuers U, Trauner M, Jones DE, Floreani A, Hohenester S, Luketic V, Shiffman M, van Erpecum KJ, Vargas V, Vincent C, Hirschfield GM, Shah H, Hansen B, Lindor KD, Marschall HU, Kowdley KV, Hooshmand-Rad R, Marmon T, Sheeron S, Pencek R, MacConell L, Pruzanski M, Shapiro D; POISE Study Group. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med.* 2016 Aug 18;375(7):631-43. doi: 10.1056/NEJMoa1509840]. Препараты 2-й линии используются, как правило, дополнительно к УДХК\*\* у пациентов, не достигших ответа на УДХК\*\* через год (см. раздел Оценка ответа на терапию). Последние годы рассматривается индивидуальный подход к лечению и возможность раннего назначения терапии 2-й линии пациентам, имеющим факторы риска «не ответа» на УДХК\*\*, но критерии для этого не разработаны [Levy C, Manns M, Hirschfield G. New Treatment Paradigms in Primary Biliary Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023 Jul;21(8):2076-2087. doi: 10.1016/j.cgh.2023.02.005. Epub 2023 Feb 19. PMID: 36809835].

К факторам риска недостаточного ответа на УДХК\*\* относятся: молодой возраст; кожный зуд или низкий уровень альбумина или высокие уровни АЛТ, ГГТ и ЩФ до начала лечения; наличие антител к gp210; ПБХ/АИГ; дуктопения при гистологическом исследовании; выраженный фиброз печени (при гистологическом исследовании или по данным ТЭ) и наличие ЦП. [Kumagi T, Guindi M, Fischer SE, Arenovich T, Abdalian R, Coltescu C, Heathcote EJ, Hirschfield GM. Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2010 Oct;105(10):2186-94. doi: 10.1038/ajg.2010.216. Epub 2010 May 25. PMID: 20502446.

**Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** Cortez-Pinto H, Liberal R, Lopes S, Machado MV, Carvalho J, Dias T, Santos A, Agostinho C, Figueiredo P, Loureiro R, Martins A, Alexandrino G, Cotrim I, Leal C, Presa J, Mesquita M, Nunes J, Gouveia C, Vale AHE, Alves AL, Coelho M, Maia L, Pedroto I, Banhudo A, Pinto JS, Gomes MV, Oliveira J, Andreozzi V, Calinas F. Predictors for incomplete response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis. Data from a national registry of liver disease. *United European Gastroenterol J.* 2021 Jul;9(6):699-706. doi: 10.1002/ueg2.12095. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34102008; PMCID: PMC8280809. **Ошибка!**

**Недопустимый объект гиперссылки.** Corpechot C, Lemoine S, Soret PA, Hansen B, Hirschfield G, Gulamhusein A, Montano-Loza AJ, Lityvyak E, Pares A, Olivás I, Eaton JE, Osman KT, Schramm C, Sebode M, Lohse AW, Dalekos G, Gatselis N, Nevens F, Cazzagon N, Zago A, Russo FP, Floreani A, Abbas N, Trivedi P, Thorburn D, Saffiotti F, Barkai L, Roccarina D, Calvaruso V, Fichera A, Delamarre A, Sobenko N, Villamil AM, Medina-Morales E, Bonder A, Patwardhan V, Rigamonti C, Carbone M, Invernizzi P, Cristofori L, van der Meer A, de Veer R, Zigmund E, Yehezkel E, Kremer AE, Deibel A, Bruns T, Große K, Wetten A, Dyson JK, Jones D, Dumortier J, Pageaux GP, de Lédinghen V, Chazouillères O, Carrat F; Global & ERN Rare-Liver PBC Study Groups. 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 Jan 1;79(1):39-48. doi: 10.1097/HEP.0000000000000529. Epub 2023 Jul 3. PMID: 37399238.]

### 3.2.1.1 Базисная (болезнь-модифицирующая) терапия 1-ой линии

**Рекомендуется всем пациентам с ПБХ назначать долгосрочно УДХК\*\* в дозе 13-15 мг/кг в сутки для увеличения безтрансплантационной выживаемости**

[Shi J, Wu C, Lin Y, Chen YX, Zhu L, Xie WF. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2006 Jul;101(7):1529-38. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00634.x. PMID: 16863557.; Harms MH, van Buuren HR, Corpechot C, Thorburn D, Janssen HLA, Lindor KD, Hirschfield GM, Parès A, Floreani A, Mayo MJ, Invernizzi P, Battezzati PM, Nevens F, Ponsioen CY, Mason AL, Kowdley KV, Lammers WJ, Hansen BE, van der Meer AJ. Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2019 Aug;71(2):357-365. doi: 10.1016/j.jhep.2019.04.001. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30980847.; Harms MH, de Veer RC, Lammers WJ, Corpechot C, Thorburn D, Janssen HLA, Lindor KD, Trivedi PJ, Hirschfield GM, Pares A, Floreani A, Mayo MJ, Invernizzi P, Battezzati PM, Nevens F, Ponsioen CY, Mason AL, Kowdley KV, Hansen BE, Buuren HRV, van der Meer AJ. Number needed to treat with ursodeoxycholic acid therapy to prevent liver transplantation or death in primary biliary cholangitis. *Gut.* 2020 Aug;69(8):1502-1509. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319057. Epub 2019 Dec 16. PMID: 31843787; PMCID: PMC7398464].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).**

Позитивное влияние УДХК\*\* 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 [ van Hooff MC, Werner E, van der Meer AJ. Treatment in primary biliary cholangitis: Beyond ursodeoxycholic acid. *Eur J Intern Med.* 2024 Jun;124:14-21. : 10.1016/j.ejim.2024.01.030]. Долгое время эффективность УДХК\*\* была предметом споров, поскольку некоторые метаанализы не показывали ее влияния на безтрансплантационную выживаемость при ПБХ [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 Aug;102(8):1799-807. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01235.x **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** Saffioti F, Gurusamy KS, Eusebi LH, Tsochatzis E, Davidson BR, Thorburn D. Pharmacological interventions for primary biliary cholangitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. Art. No.: CD011648. DOI: 10.1002/14651858.CD011648.pub2. ], Это, вероятно было результатом методических недостатков включенных в метаанализы исследований (недостаточные размеры выборок, короткие периоды наблюдений, низкие дозы УДХК) [Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, Patanwala I, Pereira SP, Thain C, Thorburn D, Tiniakos D, Walmsley M, Webster G, Jones DEJ. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut.* 2018 Sep;67(9):1568-1594. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315259. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29593060; PMCID: PMC6109281] и противоречило данным реальной клинической практики, в которой повсеместное применение УДХК в мире привело к резкому снижению пациентов с ПБХ, которым требовалась ТП [Harms MH, Janssen OP, Adam R, Duvoux C, Mirza D, Hidalgo E, Watson C, Wigmore SJ, Pinzani M, Isoniemi H, Pratschke J, Zieniewicz K, Klempnauer JL, Bennet W, Karam V, van Buuren HR, Hansen BE, Metselaar HJ; European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). Trends in liver transplantation for primary biliary cholangitis in Europe over the past three decades. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Feb;49(3):285-295. doi: 10.1111/apt.15060. Epub 2018 Dec 18. PMID: 30561112; PMCID: PMC6590354.. Метаанализ, в котором оценивались крупные и долгосрочные исследования (48 месяцев и более), показал положительное влияние УДХК\*\* на снижение потребности в ТП и летальности при ПБХ]. Shi J, Wu C, Lin Y, Chen YX, Zhu L, Xie WF. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.*

2006 Jul;101(7):1529-38. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00634.x. PMID: 16863557. В 2019 г. крупнейшее (3902 пациентов с ПБХ, медиана периода наблюдения составила 7,8 г.) мультицентровое международное исследование Global PBC Study Group доказало, независимую связь применения УДХК\*\* со снижением риска ТП или смерти (ОР=0,46; 95 % ДИ 0,40–0,52,  $p < 0,001$ ) по сравнению с отсутствием лечения [Harms MH, van Buuren HR, Corpechot C, Thorburn D, Janssen HLA, Lindor KD, Hirschfield GM, Parés A, Floreani A, Mayo MJ, Invernizzi P, Battezzati PM, Nevens F, Ponsioen CY, Mason AL, Kowdley KV, Lammers WJ, Hansen BE, van der Meer AJ. Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2019 Aug;71(2):357-365. doi: 10.1016/j.jhep.2019.04.001. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30980847]. Более того, доказано, что даже при недостаточном биохимическом ответе после 1 года лечения УДХК\*\*, риск ТП или смерти снижается [Harms MH, van Buuren HR, Corpechot C, Thorburn D, Janssen HLA, Lindor KD, Hirschfield GM, Parés A, Floreani A, Mayo MJ, Invernizzi P, Battezzati PM, Nevens F, Ponsioen CY, Mason AL, Kowdley KV, Lammers WJ, Hansen BE, van der Meer AJ. Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2019 Aug;71(2):357-365. doi: 10.1016/j.jhep.2019.04.001. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30980847].

Важна используемая доза УДХК\*\*. В РКИ сравнивавшем низкие, средние и высокие дозы УДХК\*\* при ПБХ было показано, что средняя доза УДХК\*\* 13-15 мг/кг в сутки является оптимальной [Angulo P, Dickson ER, Therneau TM, Jorgensen RA, Smith C, DeSotel CK, Lange SM, Anderson ML, Mahoney DW, Lindor KD. Comparison of three doses of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a randomized trial. *J Hepatol.* 1999 May;30(5):830-5. doi: 10.1016/s0168-8278(99)80136-6. PMID: 10365809]. В исследовании Global PBC Study Group выявлена четкая зависимость между дозой и реакцией, с наибольшей пользой для пациентов, получавших адекватную дозу УДХК\*\*  $\geq 13$  мг/кг в сутки (ОШ=0,29,  $p < 0,001$ ) [Harms MH, van Buuren HR, Corpechot C, Thorburn D, Janssen HLA, Lindor KD, Hirschfield GM, Parés A, Floreani A, Mayo MJ, Invernizzi P, Battezzati PM, Nevens F, Ponsioen CY, Mason AL, Kowdley KV, Lammers WJ, Hansen BE, van der Meer AJ. Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2019 Aug;71(2):357-365. doi: 10.1016/j.jhep.2019.04.001. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30980847.]. Имеются ограниченные данные, свидетельствующие о том, что повышение дозы УДХК\*\* до 18-22 мг/кг в сутки может быть эффективна у пациентов, не отвечающих на стандартную дозу препарата [Xiang X, Yang X, Shen M, Huang C, Liu Y, Fan X, Yang L. Ursodeoxycholic Acid at 18-22 mg/kg/d Showed a Promising Capacity for Treating Refractory Primary Biliary Cholangitis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Jan 21;2021:6691425. doi: 10.1155/2021/6691425. PMID: 33542908; PMCID: PMC7843178]. Однако, обычно в этих случаях обычно используется терапия 2-й линии, и повышенные дозы УДХК\*\* не применяются [Younossi, Zobair M. MD, MPH, FACG, AGAF, FAASLD1; Bernstein, David MD2; Shiffman, Mitchell L. MD3; Kwo, Paul MD4; Kim, W. Ray MD5; Kowdley, Kris V. MD6; Jacobson, Ira M. MD7. Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis. *The American Journal of Gastroenterology* 114(1):p 48-63, January 2019. | DOI: 10.1038/s41395-018-0390-3].

УДХК\*\* применяется у пациентов с любой стадией ПБХ, но больные на ранней стадии заболевания обычно лучше отвечают на этот препарат [Kumagi T, Guindi M, Fischer SE, Arenovich T, Abdalian R, Coltescu C, Heathcote EJ, Hirschfield GM. Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2010 Oct;105(10):2186-94. doi: 10.1038/ajg.2010.216. Epub 2010 May 25. PMID: 20502446, 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 Jul 29;17:17562848241265782. doi: 10.1177/17562848241265782. Erratum in: *Therap Adv Gastroenterol.* 2024 Aug 31;17:17562848241277276. doi: 10.1177/17562848241277276. PMID: 39081664; PMCID: PMC11287753]. В то же время, даже

на поздних стадиях УДХК\*\* повышает безтрансплантационную выживаемость [Harms MH, van Buuren HR, Corpechot C, Thorburn D, Janssen HLA, Lindor KD, Hirschfield GM, Parés A, Floreani A, Mayo MJ, Invernizzi P, Battezzati PM, Nevens F, Ponsioen CY, Mason AL, Kowdley KV, Lammers WJ, Hansen BE, van der Meer AJ. Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2019 Aug;71(2):357-365. doi: 10.1016/j.jhep.2019.04.001. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30980847]. В исследовании Global PBC Study Group оценивалось "число больных, которых необходимо лечить"(Number Needed to Treat, NNT - эпидемиологический показатель используемый в оценке эффективности медицинского вмешательства) для предотвращения одной ТП или смерти в течение 5 лет. Он составил для лечения УДХК\*\* при ПБХ 11 человек, в том числе 4 - при ЦП и 20 – без ЦП. [Harms MH, de Veer RC, Lammers WJ, Corpechot C, Thorburn D, Janssen HLA, Lindor KD, Trivedi PJ, Hirschfield GM, Pares A, Floreani A, Mayo MJ, Invernizzi P, Battezzati PM, Nevens F, Ponsioen CY, Mason AL, Kowdley KV, Hansen BE, Buuren HRV, van der Meer AJ. Number needed to treat with ursodeoxycholic acid therapy to prevent liver transplantation or death in primary biliary cholangitis. *Gut.* 2020 Aug;69(8):1502-1509. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319057. Epub 2019 Dec 16. PMID: 31843787; PMCID: PMC7398464].

Применение УДХК\*\* при ПБХ также сопровождается уменьшением риска развития варикозного расширения вен пищевода [Lindor KD, Jorgensen RA, Therneau TM, Malinchoc M, Dickson ER. Ursodeoxycholic acid delays the onset of esophageal varices in primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc.* 1997 Dec;72(12):1137-40. doi: 10.4065/72.12.1137. PMID: 9413293] и снижением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови [Balan V, Dickson ER, Jorgensen RA, Lindor KD. Effect of ursodeoxycholic acid on serum lipids of patients with primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc.* 1994;69:923-929]. Однако, терапия УДХК\*\* не уменьшает такие ассоциированные с ПБХ симптомы и состояния как слабость/утомляемость [Lee, J.Y., Danford, C.J., Trivedi, H.D. et al. Treatment of Fatigue in Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 64, 2338–2350 (2019). <https://doi.org/10.1007/s10620-019-5457-5>]; аутоиммунные проявления [AASLD 2018]. Возможность УДХК\*\* влиять на зуд при ПБХ спорна, но по данным метаанализа сочетание препарата с холестирамином и без него эффективнее, чем плацебо [COI] 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 Oct 20;13:835991. doi: 10.3389/fphar.2022.835991. PMID: 36339545; PMCID: PMC9631940.

УДХК\*\* обычно хорошо переносится. При плохой переносимости следует не отменять препарат полностью, а делить на несколько приемов, снижать дозу, постепенно титровать ее до максимально переносимой [van Hooff MC, Werner E, van der Meer AJ. Treatment in primary biliary cholangitis: Beyond ursodeoxycholic acid. *Eur J Intern Med.* 2024 Jun;124:14-21. doi: 10.1016/j.ejim.2024.01.030. Epub 2024 Feb 2. PMID: 38307734]. Следует учитывать, что секвестранты желчных кислот и некоторые антациды могут препятствовать абсорбции УДХК\*\*. При их одновременном использовании следует разносить их прием во времени: УДХК\*\* принимать как минимум за 1 час до или через 4 часа после приема других препаратов [AASLD 2018]. Также необходимо помнить, что биодоступность различных препаратов УДХК может различаться [Williams CN, Al-Knawy B, Blanchard W. Bioavailability of four ursodeoxycholic acid preparations. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000 Sep;14(9):1133-9. doi: 10.1046/j.1365-2036.2000.00817.x. PMID: 10971229].

Улучшение печеночных тестов при терапии УДХК\*\* обычно наблюдается в течение нескольких недель, а 90%-улучшение обычно происходит в течение 6-9 месяцев [AASLD 2018]. (см. раздел «Оценка ответа на лечение»)

В настоящее время нет достаточных клинических данных, чтобы рекомендовать профилактическое применение УДХК\*\* только при положительном результате анализа на АМА You H, Duan W, Li S, Lv T, Chen S, Lu L, Ma X, Han Y, Nan Y, Xu X, Duan Z, Wei L, Jia J, Zhuang H; Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines on the Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis (2021). *J Clin Transl Hepatol.* 2023 Jun 28;11(3):736-746. doi: 10.14218/JCTH.2022.00347. Epub 2023 Feb 10. PMID: 36969891; PMCID: PMC10037524.

ЖКБ часто сопутствует ПБХ. Согласно «Инструкции по применению ..» УДХК\*\*, кальцифицированные конкременты желчного пузыря являются противопоказанием к ее применению, но эта позиция связана с применением УДХК\*\* для литолиза конкрементов. Накоплен достаточный опыт, показывающий безопасность применения УДХК\*\* при бессимптомной ЖКБ С.Н. Мехтиев, С.Р. Абдулхаков, Д.С. Бордин, К.Л. Райхельсон, Н.Н. Ветшева с соавт. Вопросы классификации, диагностики и ведения пациентов с билиарным сладжем (соглашение специалистов) *РМЖ* 2025 DOI: 10.32364/2587-6821-2025-9-\*-\*0, что позволяет продолжать ее прием при ПБХ и кальцифицированных конкрементах.

**Не рекомендуется назначать глюкокортикоиды и иммунодепрессанты пациентам с ПБХ, не имеющим других аутоиммунных заболеваний, в связи с низкой эффективностью при ПБХ и побочными эффектами**

[Molinaro A, Marschall HU. Why Doesn't Primary Biliary Cholangitis Respond to Immunosuppressive Medications? *Curr Hepatol Rep.* 2017;16(2):119-123. doi: 10.1007/s11901-017-0345-y. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28706773; PMCID: PMC5486599].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Глюкокортикоиды (ГК) и иммунодепрессанты не используются для лечения собственно ПБХ, несмотря на то, что в небольшом исследовании комбинация преднизолона с УДХК\*\* показывала позитивное влияние на гистологические параметры в сравнении с УДХК\*\* [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 Jul;25(1):49-57. doi: 10.1016/s0168-8278(96)80327-8. PMID: 8836901. Mitchison HC, Bassendine MF, Malcolm AJ, Watson AJ, Record CO, James OF. A pilot, double-blind, controlled 1-year trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis: hepatic improvement but greater bone loss. *Hepatology.* 1989 Oct;10(4):420-9. doi: 10.1002/hep.1840100405]. Однако, учитывая необходимость длительного лечения заболевания, ГК считались неподходящими в свете риска развития долгосрочных побочных эффектов, прежде всего усугубления остеопороза, который является частым осложнением ПБХ, а в качестве ГК выбора рассматривался преимущественно #будесонид, обладающий низкой биодоступностью [Leuschner M, Maier KP, Schlichting J, Strahl S, Herrmann G, Dahm HH, Ackermann H, Happ J, Leuschner U. Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial.

Gastroenterology. 1999 Oct;117(4):918-25. doi: 10.1016/s0016-5085(99)70351-3. PMID: 10500075]. Но, в плацебо-контролируемом двойном слепом РКИ, включавшем пациентов, не ответивших на УДХК\*\*, назначение #будесонида не приводило к гистологическому улучшению, хотя и снижало уровень ЦФ [Hirschfield GM, Beuers U, Kupcinskas L, Ott P, Bergquist A, Färkkilä M, Manns MP, Parés A, Spengler U, Stiess M, Greinwald R, Pröls M, Wendum D, Drebber U, Poupon R. A placebo-controlled randomised trial of budesonide for PBC following an insufficient response to UDCA. J Hepatol. 2021 Feb;74(2):321-329. doi: 10.1016/j.jhep.2020.09.011. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32950590]. Кроме того, #будесонид также может приводить к снижению МПКТ у отдельных пациентов с ПБХ [Rautiainen H, Färkkilä M, Neuvonen M, Sane T, Karvonen AL, Nurmi H, Kärkkäinen P, Neuvonen PJ, Backman JT. Pharmacokinetics and bone effects of budesonide in primary biliary cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther. 2006 Dec;24(11-12):1545-52. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03155.x. PMID: 17206943].

Ряд препаратов, относящихся к иммунодепрессантам, был исследован при ПБХ (#азатиоприн, #хлорамбуцил, #циклоспорин, #метотрексат, #микофенолата мофетил), но все они оказались либо малоэффективными, либо неэффективными, либо потенциально опасными и не рекомендуются к применению при ПБХ [Molinaro A, Marschall HU. Why Doesn't Primary Biliary Cholangitis Respond to Immunosuppressive Medications? Curr Hepatol Rep. 2017;16(2):119-123. doi: 10.1007/s11901-017-0345-y. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28706773; PMCID: PMC5486599]. Неэффективными при ПБХ в пилотных исследованиях оказались также #ритуксимаб и #устекинумаб Hirschfield GM, Gershwin ME, Strauss R, Mayo MJ, Levy C, Zou B, Johanns J, Nnane IP, Dasgupta B, Li K, Selmi C, Marschall HU, Jones D, Lindor K; PURIFI Study Group. Ustekinumab for patients with primary biliary cholangitis who have an inadequate response to ursodeoxycholic acid: A proof-of-concept study. Hepatology. 2016 Jul;64(1):189-99. doi: 10.1002/hep.28359. Epub 2016 Jan 14. PMID: 26597786. Tsuda M, Moritoki Y, Lian ZX, Zhang W, Yoshida K, Wakabayashi K, Yang GX, Nakatani T, Vierling J, Lindor K, Gershwin ME, Bowlus CL. Biochemical and immunologic effects of rituximab in patients with primary biliary cirrhosis and an incomplete response to ursodeoxycholic acid. Hepatology. 2012 Feb;55(2):512-21. doi: 10.1002/hep.24748. PMID: 22006563; PMCID: PMC12168494.

ГК и иммунодепрессанты могут быть использованы при ПБХ/АИГ или сочетании ПБХ с другими АИЗ. И их выбор определяется коморбидностью. При этом следует учитывать, что для метотрексата показано позитивное влияние на холестатический зуд при ПБХ [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 Oct 20;13:835991. doi: 10.3389/fphar.2022.835991. PMID: 36339545; PMCID: PMC9631940]. #Будесонид не используется у пациентов с ПБХ и ЦП и/или портальной гипертензией, поскольку повышает риск тромбозов в системе воротной вены [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 Jul;38(1):196-202. doi: 10.1053/jhep.2003.50266. PMID: 12830002].

### **3.2.1.2 Базисная (болезнь-модифицирующая) терапия 2-ой линии**

Если пациент в течение 6 или 12 мес не ответил на терапию УДХК\*\* в адекватной дозе (см. Раздел\* Оценка ответа на терапию”, следует рассмотреть терапию 2-ой линии

**Рекомендуется пациентам с ПБХ без декомпенсированного ЦП, не ответившим на терапию УДХК\*\* или с непереносимостью УДХК\*\* назначать #фибраты для**

## увеличения безтрансплантационной выживаемости, снижения выраженности фиброза и купирования зуда

[Khakoo NS, Sultan S, Reynolds JM, 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 Apr;68(4):1559-1573. doi: 10.1007/s10620-022-07704-4. Epub 2022 Sep 30. PMID: 36180756.; Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, Matsumoto K, Chazouillères O, Takikawa H, Hansen BE, Carrat F, Corpechot C. Association of bezafibrate with transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2021 Sep;75(3):565-571. doi: 10.1016/j.jhep.2021.04.010. Epub 2021 Apr 18. PMID: 33882268.; de Vries E, Bolier R, Goet J, Parés A, Verbeek J, de Vree M, Drenth J, van Erpecum K, van Nieuwkerk K, van der Heide F, Mostafavi N, Helder J, Ponsioen C, Oude Elferink R, van Buuren H, Beuers U; Netherlands Association for the Study of the Liver-Cholestasis Working Group. Fibrates for Itch (FITCH) in Fibrosing Cholangiopathies: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2021 Feb;160(3):734-743.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2020.10.001. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33031833; Liu Y, Guo G, Zheng L, Sun R, Wang X, Deng J, Jia G, Yang C, Cui L, Guo C, Shang Y, Han Y. Effectiveness of Fenofibrate in Treatment-Naïve Patients With Primary Biliary Cholangitis: A Randomized Clinical Trial. *Am J Gastroenterol.* 2023 Nov 1;118(11):1973-1979. doi: 10.14309/ajg.0000000000002238. Epub 2023 Mar 9. PMID: 36892506.; Ding D, Ren P, Guo G, Liu Y, Yang C, Zheng L, Jia G, Deng J, Sun R, Wang X, Zhou X, Shang Y, Han Y. Fenofibrate normalizes alkaline phosphatase and improves long-term outcomes in patients with advanced primary biliary cholangitis refractory to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterol Hepatol.* 2023 Nov;46(9):692-701. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2023.01.001. Epub 2023 Jan 9. PMID: 36632973.; Guoyun X, Dawei D, Ning L, Yinan H, Fangfang Y, Siyuan T, Hao S, Jiaqi Y, Ang X, Guanya G, Xi C, Yulong S, Ying H. 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 Aug 30;13:948362. doi: 10.3389/fphar.2022.948362. PMID: 36110537; PMCID: PMC9468667.; Saeedian B, Babajani N, Bagheri T, Shirmard FO, Pourfaraji SM. Efficacy and safety of PPAR agonists in primary biliary cholangitis: a systematic review and meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *BMC Gastroenterol.* 2025 Apr 8;25(1):230. doi: 10.1186/s12876-025-03821-2. PMID: 40200180; PMCID: PMC11980239.; 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 Jul;10(7):7697-7705. doi: 10.21037/apm-21-1304. PMID: 34353058.; Lin, W., Wang, Jx. & Liu, Yj. Optimal drug regimens for improving ALP biochemical levels in patients with primary biliary cholangitis refractory to UDCA: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Syst* <https://doi.org/10.1186/s13643-024-02460-0>; Grigorian AY, Mardini HE, 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 Jun;39(3):296-306. doi: 10.1016/j.clinre.2015.02.011. Epub 2015 Apr 14. PMID: 25882906].

### Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Фибраты являются агонистами ядерных рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR). PPAR участвуют в регуляции метаболизма липидов, углеводов и белков, энергетическом метаболизме, регулируют клеточную дифференцировку и развитие воспалительного ответа. Существует три подтипа: PPAR альфа ( $\alpha$ ), PPAR дельта ( $\delta$ ) и PPAR гамма ( $\gamma$ ), которые по-разному экспрессируются в органах и тканях и активируют различные сигнальные пути. Различные фибраты являются в первую очередь лигандами PPAR $\alpha$ , которые преимущественно экспрессируются в печени [Hayes CM, Gallucci GM, Boyer JL, Assis DN, Ghonem NS. PPAR agonists for the treatment of cholestatic liver diseases: Over a decade of clinical progress. *Hepatol Commun.* 2024 Dec 20;9(1):e0612. doi: 10.1097/HC9.0000000000000612].

Наиболее изучен при ПБХ эффект #безафибрата, пан-агониста PPAR (не зарегистрирован в РФ). В плацебо-контролируемом РКИ BEZURSO #безафибрат в комбинации с УДХК у пациентов с неполным ответом при приеме в течение 24 недель привел к нормализации ЩФ, аминотрансфераз, билирубина и протромбинового индекса у 31% пациентов (в сравнении 9% пациентов в группе плацебо ( $p < 0,001$ )). При этом

медианное снижение ЩФ на 60% наблюдалось уже через 3 месяца лечения. Уровень ЩФ нормализовался у 67% пациентов, получавших лечение #безафибрат, по сравнению с 2% в группе плацебо. Кроме того наблюдалось позитивное влияние на симптомы ПБХ (зуд, утомляемость) и неинвазивные показатели фиброза печени [Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, Le Gruyer A, Habersetzer F, Mathurin P, Gorla O, Potier P, Minello A, Silvain C, Abergel A, Debette-Gratien M, Larrey D, Roux O, Bronowicki JP, Boursier J, de Ledinghen V, Heurgue-Berlot A, Nguyen-Khac E, Zoulim F, Ollivier-Hourmand I, Zarski JP, Nkontchou G, Lemoine S, Humbert L, Rainteau D, Lefèvre G, de Chaisemartin L, Chollet-Martin S, Gaouar F, Admane FH, Simon T, Poupon R. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med.* 2018 Jun 7;378(23):2171-2181. doi: 10.1056/NEJMoa1714519. PMID: 29874528]. Долгосрочное применение #безафибрата (5 лет) в исследовании с парными биопсиями, показало, что у 48 % пациентов достигался регресс фиброза, а доля пациентов с ЦП снизилась с 19% до 3% через 5 лет ( $p < 0,001$ ) [Sorda JA, González Ballerga E, Barreyro FJ, Avagnina A, Carballo P, Paes de Lima A, Daruich J. Bezafibrate therapy in primary biliary cholangitis refractory to ursodeoxycholic acid: a longitudinal study of paired liver biopsies at 5 years of follow up. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021 Nov;54(9):1202-1212. doi: 10.1111/apt.16618. Epub 2021 Sep 29. PMID: 34587309].

По данным метаанализа применение #безафибрата в качестве монотерапии или в сочетании с УДХК улучшает биохимические показатели печени у пациентов с ПБХ, но его влияние на смертность, осложнения со стороны печени и качество жизни остается неизвестным [Khakoo NS, Sultan S, Reynolds JM, 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 Apr;68(4):1559-1573. doi: 10.1007/s10620-022-07704-4. Epub 2022 Sep 30. PMID: 36180756]. В то же время исследователи из Японии, где #фибраты используются в лечении ПБХ с 2000 г., продемонстрировали в крупном когортном исследовании (3908 пациентов, в том числе 746 человек принимали УДХК\*\* + #безафибрат в среднем в течение 6,8 лет) снижение общей смертности, смертности, связанной с заболеваниями печени и потребности в ТП [Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, Matsumoto K, Chazouillères O, Takikawa H, Hansen BE, Carrat F, Corpechot C. Association of bezafibrate with transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2021 Sep;75(3):565-571. doi: 10.1016/j.jhep.2021.04.010. Epub 2021 Apr 18. PMID: 33882268].

В РКИ терапия УДХК+#фенофибрат наивных пациентов с ПБХ приводила к достижению ответа на терапию в 81.4% случаев (в сравнении с 64.3% при монотерапии УДХК) [Liu Y, Guo G, Zheng L, Sun R, Wang X, Deng J, Jia G, Yang C, Cui L, Guo C, Shang Y, Han Y. Effectiveness of Fenofibrate in Treatment-Naive Patients With Primary Biliary Cholangitis: A Randomized Clinical Trial. *Am J Gastroenterol.* 2023 Nov 1;118(11):1973-1979. doi: 10.14309/ajg.0000000000002238. Epub 2023 Mar 9. PMID: 36892506]. Кроме того, было показано влияние комбинированной терапии УДХК и фенофибратом на безтрансплантационную выживаемость [Ding D, Ren P, Guo G, Liu Y, Yang C, Zheng L, Jia G, Deng J, Sun R, Wang X, Zhou X, Shang Y, Han Y. Fenofibrate normalizes alkaline phosphatase and improves long-term outcomes in patients with advanced primary biliary cholangitis refractory to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterol Hepatol.* 2023 Nov;46(9):692-701. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2023.01.001. Epub 2023 Jan 9. PMID: 36632973]. По данным метаанализа при отсутствии ответа на терапию УДХК, добавление к ней #фенофибрата значительно снижает лабораторные показатели, в том числе ЩФ [Grigorian AY, Mardini HE, 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 Jun;39(3):296-306. doi: 10.1016/j.clinre.2015.02.011. Epub 2015 Apr 14. PMID: 25882906[CO2] ].

Важным дополнительным эффектом #фибратов является способность купировать холестатический зуд [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 Jan;113(1):49-55. doi: 10.1038/ajg.2017.287. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29016567. **Ошибка!**

**Недопустимый объект гиперссылки.** de Vries E, Bolier R, Goet J, Parés A, Verbeek J, de Vree M, Drenth J, van Erpecum K, van Nieuwkerk K, van der Heide F, Mostafavi N, Helder J, Ponsioen C, Oude Elferink R, van Buuren H, Beuers U; Netherlands Association for the Study of the Liver-Cholestasis Working Group. Fibrates for Itch (FITCH) in Fibrosing Cholangiopathies: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2021 Feb;160(3):734-743.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2020.10.001. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33031833. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** . Khakoo NS, Sultan S, Reynolds JM, 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 Apr;68(4):1559-1573. doi: 10.1007/s10620-022-07704-4. Epub 2022 Sep 30. PMID: 36180756]. (см. Раздел 3.1.3. Симптоматическое лечение).

Согласно вышеприведенным исследованиям, при хорошей переносимости УДХК\*\* #фибраты назначаются дополнительно к УДХК\*\*. Монотерапия используется лишь при непереносимости УДХК\*\*. Комбинация УДХК+#фибрат обычно хорошо переносится, но зафиксировано некоторое повышение побочных эффектов в сравнении с монотерапией УДХК\*\*, преимущественно в виде риска миопатии и рабдомиолиза [Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, Le Gruyer A, Habersetzer F, Mathurin P, Gorla O, Potier P, Minello A, Silvain C, Abergel A, Debette-Gratien M, Larrey D, Roux O, Bronowicki JP, Boursier J, de Ledinghen V, Heurgue-Berlot A, Nguyen-Khac E, Zoulim F, Ollivier-Hourmand I, Zarski JP, Nkontchou G, Lemoine S, Humbert L, Rainteau D, Lefèvre G, de Chaisemartin L, Chollet-Martin S, Gaouar F, Admane FH, Simon T, Poupon R. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med*. 2018 Jun 7;378(23):2171-2181. doi: 10.1056/NEJMoa1714519. PMID: 29874528]. В систематическом обзоре, включившем 37 КИ, описана низкая частота нежелательных явлений при терапии холестатических заболеваний #фибратами [Carrion AF, Lindor KD, Levy C. Safety of fibrates in cholestatic liver diseases. *Liver Int*. 2021 Jun;41(6):1335-1343. doi: 10.1111/liv.14871. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33751787]. По данным метаанализа не зафиксировано значимого повышения нежелательных явлений терапии при использовании #фибратов при ПБХ 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 Sep;23(5):1741-1749. doi: 10.1007/s10238-022-00904-2]. Тем не менее, при назначении #фибратов требуется контроль показателей состояния печени, мышечной ткани (КФК) и функции почек (креатинин) через несколько недель после начала лечения [van Hooff MC, Werner E, van der Meer AJ. Treatment in primary biliary cholangitis: Beyond ursodeoxycholic acid. *Eur J Intern Med*. 2024 Jun;124:14-21. doi: 10.1016/j.ejim.2024.01.030. Epub 2024 Feb 2. PMID: 38307734]. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении #фибратов и ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (статинов) из-за потенциальных лекарственных взаимодействий и повышения риска миопатии [van Hooff MC, Werner E, van der Meer AJ. Treatment in primary biliary cholangitis: Beyond ursodeoxycholic acid. *Eur J Intern Med*. 2024 Jun;124:14-21. doi: 10.1016/j.ejim.2024.01.030. Epub 2024 Feb 2. PMID: 38307734].

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 [Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А., Арабидзе Г.Г., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., Ахмеджанов

Н.М., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Бунова М.Г., Воевода М.И., Галстян Г.Р., Галявич А.С., Горнякова Н.Б., Гуревич В.С., Дедов И.И., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Ерегин С.Я., Ершова А.И., Иртыгоа О.Б., Карпов С.Р., Карпов Ю.А., Качковский М.А., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Мартынов А.И., Мешков А.Н., Небиридзе Д.В., Недогода С.В., Обрезан А.Г., Олейников В.Э., Покровский С.Н., Рагино Ю.И., Ротарь О.П., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Филиппов А.Е., Халимов Ю.Ш., Чазова И.Е., Шапошник И.И., Шестакова М.В., Якушин С.С., Шляхто Е.В. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>].

Селективные агонисты PPAR: элафибранор (агонист PPAR- $\alpha/\delta$ ) и селаделпар (агонист PPAR- $\delta$ ) показали высокую эффективность при ПБХ, позволив достичь ответа на терапию у исходных неответчиков на УДХК соответственно в 67% и 51 % случаев [Hirschfield GM, Bowlus CL, Mayo MJ, Kremer AE, Vierling JM, Kowdley KV, Levy C, Villamil A, Ladrón de Guevara Cetina AL, Janczewska E, Zigmund E, Jeong SH, Yilmaz Y, Kallis Y, Corpechot C, Buggisch P, Invernizzi P, Londoño Hurtado MC, Bergheanu S, Yang K, Choi YJ, Crittenden DB, McWherter CA; RESPONSE Study Group. A Phase 3 Trial of Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med*. 2024 Feb 29;390(9):783-794. doi: 10.1056/NEJMoa2312100. Epub 2024 Feb 21. PMID: 38381664. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.**

Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C, Akarca US, Alvares-da-Silva MR, Andreone P, Arrese M, Corpechot C, Francque SM, Heneghan MA, Invernizzi P, Jones D, Kruger FC, Lawitz E, Mayo MJ, Shiffman ML, Swain MG, Valera JM, Vargas V, Vierling JM, Villamil A, Addy C, Dietrich J, Germain JM, Mazain S, Rafailovic D, Taddé B, Miller B, Shu J, Zein CO, Schattenberg JM; ELATIVE Study Investigators' Group; ELATIVE Study Investigators' Group. Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med*. 2024 Feb 29;390(9):795-805. doi: 10.1056/NEJMoa2306185. Epub 2023 Nov 13. PMID: 37962077]. Эти препараты зарегистрированы для лечения

ПБХ в ряде стран, но пока не зарегистрированы в РФ. Еще один селективный агонист PPAR  $\alpha/\gamma$  - сароглитазар показал сходные результаты в исследовании 2-й фазы [Vuppalanchi R, Caldwell SH, Pypsoopoulos N, deLemos AS, Rossi S, Levy C, Goldberg DS, Mena EA, Sheikh A, Ravinuthala R, Shaikh F, Bainbridge JD, Parmar DV, Chalasani NP. Proof-of-concept study to evaluate the safety and efficacy of saroglitazar in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2022 Jan;76(1):75-85. doi: 10.1016/j.jhep.2021.08.025. Epub 2021 Sep 4. PMID: 34487750]. Селективные агонисты PPAR, при их доступности, могут быть использованы как альтернатива #фибратам. Недавний метаанализ, оценивавший эффективность препаратов 2-й линии ранжирует их (в комбинации с УДХК) по потенциальной эффективности (в порядке убывания) следующим образом: элафибранор, сароглитазар, селаделпар, #безафибрат, #фенофибрат, ОБХК [Lin, W., Wang, Jx. & Liu, Yj. Optimal drug regimens for improving ALP biochemical levels in patients with primary biliary cholangitis refractory to UDCA: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Syst Rev* 13, 46 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13643-024-02460-0>], однако другой метаанализ отдает преимущество сароглитазару [Gadour E, Miutescu B, Bashir H, Ali A, Alanzi S, Al-Shahrani AA, Almuhaideb A, Mohamed S, Abaalkhail F, Kuriry H, AlQahtani MS. Efficacy and Safety of Novel Oral Anti-Cholestatic Agents for Primary Biliary Cholangitis: Meta-Analyses and Systematic Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2025 May 8;18(5):697. doi: 10.3390/ph18050697.].

### 3.1.2.1. Базисная (болезнь-модифицирующая) терапия 3-ей линии

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

**Рекомендуется пациентам с ПБХ без ЦП, не ответившим на терапию УДХК и #фибратами или с их непереносимостью рассмотреть назначение обетихоловой кислоты (ОБХК) для увеличения безтрансплантационной выживаемости** [Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, Drenth JP, Pockros PJ, Regula J, Beuers U, Trauner M, Jones DE, Floreani A, Hohenester S,

Luketic V, Shiffman M, van Erpecum KJ, Vargas V, Vincent C, Hirschfield GM, Shah H, Hansen B, Lindor KD, Marschall HU, Kowdley KV, Hooshmand-Rad R, Marmon T, Sheeron S, Pencek R, MacConell L, Pruzanski M, Shapiro D; POISE Study Group. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med.* 2016 Aug 18;375(7):631-43. doi: 10.1056/NEJMoa1509840. PMID: 27532829.; Murillo Perez CF, Fisher H, Hiu S, Kareithi D, Adekunle F, Mayne T, Malecha E, Ness E, van der Meer AJ, Lammers WJ, Trivedi PJ, Battezzati PM, Nevens F, Kowdley KV, Bruns T, Cazzagon N, Floreani A, Mason AL, Parés A, Londoño MC, Invernizzi P, Carbone M, Lleo A, Mayo MJ, Dalekos GN, Gatselis NK, Thorburn D, Verhelst X, Gulamhusein A, Janssen HLA, Smith R, Flack S, Mulcahy V, Trauner M, Bowlus CL, Lindor KD, Corpechot C, Jones D, Mells G, Hirschfield GM, Wason J, Hansen BE; GLOBAL PBC Study Group and the members of the UK-PBC Consortium. 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 Dec;163(6):1630-1642.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2022.08.054. Epub 2022 Sep 20. PMID: 36150526].

## **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).**

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 [Murillo Perez CF, Fisher H, Hiu S, Kareithi D, Adekunle F, Mayne T, Malecha E, Ness E, van der Meer AJ, Lammers WJ, Trivedi PJ, Battezzati PM, Nevens F, Kowdley KV, Bruns T, Cazzagon N, Floreani A, Mason AL, Parés A, Londoño MC, Invernizzi P, Carbone M, Lleo A, Mayo MJ, Dalekos GN, Gatselis NK, Thorburn D, Verhelst X, Gulamhusein A, Janssen HLA, Smith R, Flack S, Mulcahy V, Trauner M, Bowlus CL, Lindor KD, Corpechot C, Jones D, Mells G, Hirschfield GM, Wason J, Hansen BE; GLOBAL PBC Study Group and the members of the UK-PBC Consortium. 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 Dec;163(6):1630-1642.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2022.08.054. Epub 2022 Sep 20. PMID: 36150526. Younossi ZM, Bernstein D, Shiffman ML, Kwo P, Kim WR, Kowdley KV, Jacobson IM. Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2019 Jan;114(1):48-63. doi: 10.1038/s41395-018-0390-3. PMID: 30429590].

В двойном слепом РКИ у пациентов с неадекватным ответом на УДХК\*\* или с непереносимостью УДХК\*\* ответ на терапию (оцененный как снижение ЩФ до 1,673 ВГН и не менее чем на 15% от исходного уровня, а также нормальный уровень общего билирубина) наблюдался у значительно большего числа пациентов в группах 5 мг (46%) и 10 мг (47%) ОБХК, чем при приеме плацебо (10%). При этом значимые различия фиксировались уже через 2 недели приема препарата [Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, Drenth JP, Pockros PJ, Regula J, Beuers U, Trauner M, Jones DE, Floreani A, Hohenester S, Luketic V, Shiffman M, van Erpecum KJ, Vargas V, Vincent C, Hirschfield GM, Shah H, Hansen B, Lindor KD, Marschall HU, Kowdley KV, Hooshmand-Rad R, Marmon T, Sheeron S, Pencek R, MacConell L, Pruzanski M, Shapiro D; POISE Study Group. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med.* 2016 Aug 18;375(7):631-43. doi: 10.1056/NEJMoa1509840. PMID: 27532829] .

По сравнению с УДХК, \*\* комбинация ОБХК+УДХК\*\* снижает 15-летнюю кумулятивную заболеваемость декомпенсированным циррозом (с 12,2% до 4,5%) и увеличивает 15-летнюю

выживаемость без трансплантации (с 61,1% до 72,9%), снижает частоту трансплантации печени (с 4,5% до 1,2%) и смертность, связанную с печенью (с 16,2% до 5,7%), а также и частоту развития ГЦР (с 9,1% до 4,0%) [Samur S, Klebanoff M, Banken R, Pratt DS, Chapman R, Ollendorf DA, Loos AM, Corey K, Hur C, Chhatwal J. Long-term clinical impact and cost-effectiveness of obeticholic acid for the treatment of primary biliary cholangitis. *Hepatology*. 2017 Mar;65(3):920-928. doi: 10.1002/hep.28932. Epub 2017 Jan 17. PMID: 27906472].

В то же время, пострегистрационное плацебо-контролируемое РКИ COBALT не подтвердило ранее показанную эффективность ОБХ 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 [Kowdley KV, Hirschfield GM, Coombs C, Malecha ES, Bessonova L, Li J, Rathnayaka N, Mells G, Jones DE, Trivedi PJ, Hansen BE, Smith R, Wason J, Hiu S, Kareithi DN, Mason AL, Bowlus CL, Muller K, Carbone M, Berenguer M, Milkiewicz P, Adekunle F, Villamil A. COBALT: A Confirmatory Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis With Placebo and External Controls. *Am J Gastroenterol*. 2025 Feb 1;120(2):390-400. doi: 10.14309/ajg.0000000000003029. Epub 2024 Aug 14. PMID: 39140490; PMCID: PMC11774195]. Открытое исследование с внешними контрольными группами показало при 6-летнем наблюдении снижение риска смерти и ТП при терапии ОБХ [Murillo Perez CF, Fisher H, Hiu S, Kareithi D, Adekunle F, Mayne T, Malecha E, Ness E, van der Meer AJ, Lammers WJ, Trivedi PJ, Battezzati PM, Nevens F, Kowdley KV, Bruns T, Cazzagon N, Floreani A, Mason AL, Parés A, Londoño MC, Invernizzi P, Carbone M, Lleo A, Mayo MJ, Dalekos GN, Gatselis NK, Thorburn D, Verhelst X, Gulamhusein A, Janssen HLA, Smith R, Flack S, Mulcahy V, Trauner M, Bowlus CL, Lindor KD, Corpechot C, Jones D, Mells G, Hirschfield GM, Wason J, Hansen BE; GLOBAL PBC Study Group and the members of the UK-PBC Consortium. 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 Dec;163(6):1630-1642.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2022.08.054. Epub 2022 Sep 20. PMID: 36150526]. В крупном ретроспективном исследовании прием ОБХ приводил к снижению риска госпитализации по поводу печеночной декомпенсации, ТП или смерти на 63% в реальной клинической практике [Brookhart MA, Mayne TJ, Coombs C, Breskin A, Ness E, Bessonova L, Chu YJ, Li J, Fried MW, Hansen BE, Kowdley KV, Jones D, Mells G, Trivedi PJ, Hiu S, Kareithi DN, Wason J, Smith R, Seeger JD, Hirschfield GM. Hepatic real-world outcomes with obeticholic acid in primary biliary cholangitis (HEROES): A trial emulation study design. *Hepatology*. 2025 Jun 1;81(6):1647-1659. doi: 10.1097/HEP.0000000000001174. Epub 2025 Jan 3. PMID: 39630028; PMCID: PMC12077331].

Усиление и появление зуда при приеме ОБХК наблюдается более чем у половины пациентов и является основной причиной отмены препарата [Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, Drenth JP, Pockros PJ, Regula J, Beuers U, Trauner M, Jones DE, Floreani A, Hohenester S, Luketic V, Shiffman M, van Erpecum KJ, Vargas V, Vincent C, Hirschfield GM, Shah H, Hansen B, Lindor KD, Marschall HU, Kowdley KV, Hooshmand-Rad R, Marmon T, Sheeron S, Pencek R, MacConell L, Pruzanski M, Shapiro D; POISE Study Group. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med*. 2016 Aug 18;375(7):631-43. doi: 10.1056/NEJMoa1509840. PMID: 27532829]. По данным метаанализа, ОБХК 5-10 мг/10 мг в сравнении с плацебо ассоциирована с высоким риском развития зуда (ОР=1.43 / ОР=1.79) и серьезных нежелательных явлений (ОР=3.82/ ОР=2.67), Giannini EG, Pasta A, Calabrese F, Labanca S, Marengo S, Pieri G, Plaz Torres MC, Strazzabosco M. Second-Line Treatment for Patients With Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review With Network Meta-Analysis. *Liver Int*. 2025 Jan;45(1):e16222. doi: 10.1111/liv.16222. PMID: 39720853; PMCID: PMC11669080. Зарегистрированные случаи серьезного поражения печени, приведшего к печёночной декомпенсации или печёночной 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 Чайльд-Пью) – противопоказан [Lindor KD, Bowlus CL, 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 Apr;75(4):1012-1013. doi: 10.1002/hep.32117. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34431119].

ОБХК следует назначать тем пациентам с ПБХ, когда другие возможности для лечения исчерпаны. Терапию 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+#фибрат у пациентов с ПБХ без декомпенсированного ЦП в случаях, если не достигнут ответ на терапию 2-й линии для достижения ответа** [Lam L., Carrat F., Smets L., Berg T., Carbone M., Invernizzi P., Leroy V., Trivedi P., Cazzagon N., 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;53:1138–1146. doi: 10.1111/apt.16336]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).**

Появились данные о тройной комбинированной терапии УДХК\*\*+ОБХК + #фибрат, 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) [Soret P.-A., Lam L., Carrat F., Smets L., Berg T., Carbone M., Invernizzi P., Leroy V., Trivedi P., Cazzagon N., 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;53:1138–1146. doi: 10.1111/apt.16336].

### **3.1.2.3. Оценка ответа на терапию.**

Около 30–40% пациентов с ПБХ демонстрируют недостаточный биохимический ответ на УДХК\*\* и остаются в группе риска прогрессирования заболевания до поздних стадий, включая цирроз [Gatselis NK, Goet JC, Zachou K, et al. Factors associated with progression and outcomes of early stage primary biliary cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:684–692.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2019.08.013]. Имеются различия в ответе на терапию УДХК\*\* в зависимости от возраста, расы и гистологической стадии на момент постановки диагноза ПБХ [Carbone M, Mells GF, Pells G, Dawwas MF, Newton JL, Heneghan MA, et al. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2013;144:560–9 e567; quiz e513-564; Rabiee A, Polanco NAP, Vara AF, Levy C. Hispanic patients with primary biliary cholangitis have decreased access to care compared to non-Hispanics. *J Clin Transl Hepatol*. 2020;8: 391–6]. Молодой возраст, тяжелый фиброз на момент начала лечения и мужской пол могут быть связаны с более низким ответом на лечение [

Murillo Perez CF, Hirschfield GM, Corpechot C, Floreani A, Mayo MJ, van der Meer A, et al. Fibrosis stage is an independent predictor of outcome in primary biliary cholangitis despite biochemical treatment response. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50:1127–36; Cheung AC, Lammers WJ, Murillo Perez CF, van Buuren HR, Gulamhusein A, Trivedi PJ, 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;17:2076–84. e2072].

С целью выявления неответчиков на УДХК\*\* и определения показаний для начала терапии 2-ой линии было разработано и опробировано несколько прогностических шкал (см. Таблица 3, Приложение Г).

Таблица 3 Шкалы оценки ответа на терапию УДХК у пациентов с ПБХ

Шкалы	Время оценки ответа на терапию (месяцы)	Оцениваемые параметры
<b>Дихотомические шкалы</b>		
Париж I	12	ЩФ $\leq 3,0 \times$ ВГН, АСТ $\leq 2,0 \times$ ВГН , билирубин $\leq$ ВГН
Париж II		ЩФ и АСТ $\leq 1,5 \times$ ВГН билирубин $\leq$ ВГН
Барселона		Снижение ЩФ $> 40\%$ или нормализация ЩФ
Роттердам		Нормализация аномального билирубина и/или альбумина
Майо	6	ЩФ $< 2 \times$ ВГН
Эхиме		Снижение ГГТ $\geq 70\%$ или нормализация ГГТ
Торонто	24	ЩФ $\leq 1,67 \times$ ВГН
<b>Системы непрерывной оценки</b>		
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

Рекомендуется проводить оценку ответа на УДХК всем пациентам с ПБХ в зависимости от стадии заболевания и факторов риска “не-ответа”: а) через 12 месяцев от начала лечения для ранней стадии ПБХ и не имеющих факторов риска с помощью

шкалы Париж-II; б) через 6 месяцев терапии для поздней стадии ПБХ и/или с неблагоприятными факторами риска с помощью шкалы Париж-I. Для уточнения показаний к проведению терапии 2-ой линии рекомендуется рассмотреть дополнительно оценку по шкале GLOBE.

Kimura N, Takamura M, Takeda N, Watanabe Y, Arai Y, Takatsuna M, Takeuchi S, Abe H, Setsu T, Kamimura H, Sakamaki A, Kamimura K, Tsuchiya A, Terai S. Paris II and Rotterdam criteria are the best predictors of outcomes in patients with primary biliary cholangitis in Japan. *Hepatol Int*. 2021 Apr;15(2):437-443. doi: 10.1007/s12072-021-10163-0. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33861397. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** Corpechot C, Chazouillères O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol*. 2011 Dec;55(6):1361-7. doi: 10.1016/j.jhep.2011.02.031. Epub 2011 Apr 13. PMID: 21703194.

Zhang LN, Shi TY, Shi XH, 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;58:264-272; [Wefe C, Taşçilar K, Henriksson I, et al. Validation of risk scoring systems in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cholangitis. \*Am J Gastroenterol\*. 2019;114:1101-1108; \[EASL clinical practice guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. \\*J Hepatol\\* 2017;67:145-172\\]. \\[Gazda J, Drazilova S, Gazda M, Janicko M, Koky T, Macej M, Carbone M, Jarcuska P. Treatment response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis: A systematic review and meta-analysis. \\\*Dig Liver Dis\\\*. 2023 Oct;55\\\(10\\\):1318-1327. doi: 10.1016/j.dld.2022.12.010 \\\[Marengo-Flores A, Rojas Amaris N, Kahan T, Sierra L, Barba Bernal R, Medina-Morales E, Goyes D, Patwardhan V, Bonder A. 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 Aug 1;13\\\\(15\\\\):4497. doi: 10.3390/jcm13154497. PMID: 39124763; PMCID: PMC11312962.\\\]\\\(#\\\)\\]\\(#\\)\]\(#\)](#)

## Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Большинство исследований демонстрируют наибольшую значимость в оценке ответа на УДХК\*\* сывороточных ЩФ и билирубина [Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, 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;147:1338-1349.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2014.08.029; Murillo PCF, Harms MH, Lindor KD, 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;115:1066-1074]. Анализ, проведенный the 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 потребности в ТП по сравнению с ранее опубликованными и используемыми критериями (табл) [Murillo Perez CF, Harms MH, Lindor KD, 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;115:1066-1074].

Достижение целевых значений ЩФ в клинической практике не всегда достижимо и было показано, что выживаемость без ТП у пациентов с ранней стадией ПБХ и достижением к 12 месяцам терапии уровней ЩФ <1,5× ВГН, а билирубина в пределах нормы, существенно не отличается от таковой у контрольной здоровой популяции [Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, 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;147:1338-49].

Шкалы оценки Париж I и Париж II являются наиболее точными и широко используемыми критериями биохимического ответа у пациентов, соответственно с поздним ПБХ (стадия III-IV) или ранним ПБХ (стадия I-II). [Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chretien

Y, Andreani T, Johanet C, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2008;48:871–7]. (см. Приложение)

Большинство шкал оценивают биохимический ответ после 12 месяцев лечения УДХК\*\*, хотя некоторые КИ демонстрируют эквивалентную прогностическую ценность оценки ответа на УДХК уже после 6 месяцев лечения [Zhang LN, Shi TY, Shi XH, 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;58:264–272; Angulo P, Lindor KD, Thorneau TM, et al. Utilization of the Mayo risk score in patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid. *Liver*. 1999;19:115–121].

В крупном КИ было показано, что из 235 пациентов с ЩФ > 1,9 x ВГН на 6 месяце приема УДХК 210 человек (89%) не достигли биохимического ответа согласно критериям POISE (ЩФ < 1,67xВГН и билирубин < 1,0xВГН) к 12 месяцам лечения и могли быть выявлены ранее [Murillo Perez CF, Ioannou S, Hassanally I, 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: 1497-1506]. В КИ лишь у небольшой части пациентов с неполным ответом через 6 мес (<13%), был достигнут ответ к 12 месяцу. [Cançado GGL, Couto CA, Terrabuio DRB, Cançado ELR, Villela-Nogueira CA, Ferraz MLG, Braga MH, Nardelli MJ, Faria LC, de Faria Gomes NM, Oliveira EMG, Rotman V, Oliveira MB, da Cunha SMCF, Cunha-Silva M, Mendes LSC, Ivantes CAP, Codes L, de Almeida E Borges VF, de Lima Pace FH, Pessoa MG, Guedes LV, Signorelli IV, Coral GP, Levy C, Bittencourt PL; Members of the Brazilian Cholestasis Study Group Consortium. Response to Ursodeoxycholic Acid May Be Assessed Earlier to Allow Second-Line Therapy in Patients with Unresponsive Primary Biliary Cholangitis. *Dig Dis Sci*. 2023 Feb;68(2):514-520].

Системы непрерывной оценки GLOBE и УК-РВС продемонстрировали лучшую эффективность в прогнозировании смерти или трансплантации печени по сравнению с дихотомическими моделями [Yang, F.; Yang, Y.; Wang, Q.; Wang, Z.; Miao, Q.; Xiao, X.; Wei, Y.; Bian, Z.; Sheng, L.; Chen, 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, 733–743; Efe C, Taşçılar K, Henriksson I, et al. Validation of risk scoring systems in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2019;114:1101–1108]. По данным метаанализа шкалы риска GLOBE и УК-РВС являются наиболее подходящими для реального распределения терапии 2-ой линии (обетихоловая кислота и #фибраты). *Gazda J, Drazilova S, Gazda M, Janicko M, Koky T, Macej M, Carbone M, Jarcuska P. Treatment response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis: A systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis*. 2023 Oct;55(10):1318-1327. doi: 10.1016/j.dld.2022.12.010

Калькуляторы оценки риска доступны онлайн на соответствующих веб-сайтах – <http://www.uk-pbc.com/resources/tools/riskcalculator/> (дата обращения: 07 июля 2025 г.) и <http://www.globalpbc.com/globe> (дата обращения: 07 июля 2025г.).

Международный многоцентровой метаанализ, включавший 4119 пациентов с ПБХ, получавших УДХК\*\*, показал, что шкала GLOBE идентифицировала пациентов, которые проживут 5 и 10 лет (ответчики на терапию УДХК\*\*) с положительной прогностической ценностью 98% и 88%. Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, Nevens F, Lindor KD, Janssen HL, Floreani A, Ponsioen CY, Mayo MJ, Invernizzi P, Battezzati PM, Parés A, Burroughs AK, Mason AL, Kowdley KV, Kumagi T, Harms MH, Trivedi PJ, Poupon R, Cheung A, Lleo A, Caballeria L, Hansen BE, van Buuren HR; Global PBC Study Group. Development and Validation of a Scoring System to Predict

Оценки Globe и UK-PBC имеют некоторые ограничения. Они не определяют конкретного порога для классификации пациентов с высоким или низким риском неблагоприятных событий и не могут быть использованы для эскалации или деэскалации лечения. В настоящее время отсутствуют проверенные данные относительно прогностической способности Globe и UK-PBC для оценки ответа на терапию второй линии [Carbone M, Harms MH, Lammers WJ, Marmon T, Pencek R, MacConell L, et al. Clinical application of the GLOBE and United Kingdom-primary biliary cholangitis risk scores in a trial cohort of patients with primary biliary cholangitis. *Hepatology*. 2018;2:683–92]. Данные оценки не могут идентифицировать пациентов без ответа на УДХК до начала терапии. Для решения этой проблемы исследовательская группа UK-PBC и итальянская исследовательская группа PBC разработали оценку ответа на УДХК (URS). Модель URS, прошедшая внешнюю проверку, использует клинические и серологические переменные до начала лечения на момент диагностики ПБХ, уровень ЩФ на момент начала приема УДХК, возраст пациента и интервал между постановкой диагноза и началом приема УДХК в годах для выявления пациентов с высоким риском неэффективности монотерапии УДХК (<https://www.mat.uniroma2.it/~alenardi/URS.html>, дата обращения: 07 июля 2025г.) [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;3:626–34; 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;40:1926–33]. Несмотря на то, что URS прошел внешнюю проверку и показал высокую точность, данный инструмент не был интегрирован в реальную клиническую практику.

На сегодня нет данных о прогностической достоверности использования традиционных шкал оценки ответа на УДХК\*\* для определения ответа на терапию 2 линии. На основе данных итальянских проспективных когорт RECAPITULATE (441 пациент) и IBER-PBC (244 пациента) была разработана и прошла внешнюю валидацию система оценки ответа на терапию ОБХК (OCA Respons Score, ORS), которая учитывает сывороточные суррогатные маркеры прогноза ПБХ, наличие кожного зуда и ЦП до начала терапии с опциональными данными ЩФ и билирубин на 6 месяце терапии ОБХК (<https://ocaresponsescore.github.io/calculator/>) [De Vincentis A, Ampuero J, Terracciani F, et al. Development and Validation of a Scoring System to Predict Response to Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis [published correction appears in *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2025 Feb;23(2):381. doi: 10.1016/j.cgh.2024.11.001]. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(10):2062-2074.e11. doi:10.1016/j.cgh.2024.05.008].

### **3.1.3. Симптоматическое лечение**

### **3.1.3.1. Лечение кожного зуда**

Кожный зуд - один из наиболее тяжелых симптомов у пациентов с ПБХ, оказывающих наибольшее влияние на качество жизни и требующий ступенчатого подхода с приоритетом использования средств, имеющих доказанный эффект по данным РКИ [Ebhoon E. et al., Efficacy of therapies for cholestatic pruritus: a systematic review and meta-analysis, Therapeutic Advances in Chronic Disease, 2023, 10.1177/17562848231172829].

Важное место в облегчении симптомов зуда имеет нефармакологические методы. Следует рекомендовать пациентам с зудом:

- регулярный уход за кожей с использованием смягчающих средств (эмолентов);  
European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017 Jul;67(1):145-172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28427765.
- 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 эксфолиаций;
- для облегчения зуда можно применять ванны с раствором соды, охлаждающие гели с ментолом. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017 Jul;67(1):145-172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28427765. Düll MM, Kremer AE. Evaluation and Management of Pruritus in Primary Biliary Cholangitis. Clin Liver Dis. 2022 Nov;26(4):727-745. doi: 10.1016/j.cld.2022.06.009. PMID: 36270726.

При аддиктивном расчесывании/зависимости от расчесывания может помочь консультация психолога. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017 Jul;67(1):145-172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28427765. На фоне хронического зуда и травматизации кожи вследствие расчесывания могут развиваться кожные инфекции и вторичные кожные заболевания (таких как пруриго) - в этих случаях требуется консультация дерматолога. Печесуха узловатая у пациентов с первичным билиарным холангитом. Якубовский А.В., Прашнова М.К., Никифорова Э.А. Сборник научных статей по материалам X Международной научно-практической конференции. Актуальные проблемы науки и техники. Инноватика. Часть 3. Уфа, 2023 с. 34-41

Эффективность УДХК\*\* в купировании кожного зуда спорна (см. 3.1.2.1.1. Терапия 1-ой линии). У части пациентов зуд может усиливаться при использовании ОБХК и требует изменения дозы или полной отмены препарата [Nevens F. et al., A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in

Primary Biliary Cholangitis, New England Journal of Medicine, 2016, 10.1056/NEJMoa1509840; Kowdley K.V. et al., A randomized trial of obeticholic acid monotherapy in patients with primary biliary cholangitis, Hepatology, 2018, 10.1002/hep.29569].

Ввиду частого упоминания в литературе и самостоятельного использования пациентами с зудом следует отметить, что противоаллергические средства — H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов блокаторы не уменьшают холестатический зуд, но могут улучшать сон. Их использование носит сугубо симптоматический характер и не обладает доказанной эффективностью при лечении зуда у пациентов с ПБХ [Müller C. et al., European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 1998, 10.1097/00042737-199810000-00010; O'Donohue J.W. et al., Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2005, 10.1111/j.1365-2036.2005.02430.x].

В лекарственной терапии выраженного кожного зуда принят ступенчатый алгоритм. Рассматриваются следующие лекарственные средства и методы:

1) 1-я линия терапии зуда:

а) *Секвестранты желчных кислот.* (в настоящее время не зарегистрированы в РФ)

- *Холестирамин.* Доказательная база ограничена небольшими исследованиями и обзорами, но во многих странах препарат считается средством 1-ой линии при лечении кожного зуда у пациентов с ПБХ [Tandon P. et al., The efficacy and safety of bile acid binding agents, opioid antagonists, or rifampin in the treatment of cholestasis-associated pruritus: a systematic review, American Journal of Gastroenterology, 2007, 10.1111/j.1572-0241.2007.01200.x]. Важно отметить, что холестирамин не стоит назначать совместно с УДХК (требуется разносить приемы по времени) т. к. данные препараты имеют свойство уменьшения взаимной эффективности, а УДХК - препарат 1-ой линии при лечении ПБХ.
- *Колесевелам* не рекомендован к применению для лечения кожного зуда и не уменьшал выраженность зуда по данным РКИ, несмотря на снижение уровня ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ [Kuiper E.M.M. et al., The potent bile acid sequestrant colesevelam is not effective in cholestatic pruritus: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, Hepatology, 2010, 10.1002/hep.23821].

б) агонисты PPAR

- *#Фибраты (являющиеся базисной терапией 2-я линия при ПБХ)* высокоэффективны в лечении холестатического зуда. При этом *#безафибрат* более эффективен, чем *#фенофибрат* 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 Jul;10(7):7697-7705. doi: 10.21037/apm-21-1304. PMID: 34353058.
- *Селективные агонисты PPAR:* элафибранор (агонист PPAR- $\alpha/\delta$ ) и селаделпар (агонист PPAR- $\delta$ ) - по данным РКИ показывают высокую эффективность в лечении **КОЖНОГО ЗУДА** [Hirschfield GM, Bowlus CL, Mayo MJ, Kremer AE, Vierling JM, Kowdley KV, Levy C, Villamil A, Ladrón de Guevara Cetina AL, Janczewska E, Zigmond E, Jeong SH, Yilmaz Y, Kallis Y, Corpechot C, Buggisch P, Londoño

Hurtado MC, Bergheanu S, Yang K, Choi YJ, Crittenden DB, McWherter CA; RESPONSE Study Group. A Phase 3 Trial of Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med.* 2024 Feb 29;390(9):783-794. doi: 10.1056/NEJMoa2312100. Epub 2024 Feb 21. PMID: 38381664. [↗](#) Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C, Akarca US, Alvares-da-Silva MR, Andreone P, Arrese M, Corpechot C, Francque SM, Heneghan MA, Invernizzi P, Jones D, Kruger FC, Lawitz E, Mayo MJ, Shiffman ML, Swain MG, Valera JM, Vargas V, Vierling JM, Villamil A, Addy C, Dietrich J, Germain JM, Mazain S, Rafailovic D, Taddé B, Miller B, Shu J, Zein CO, Schattenberg JM; ELATIVE Study Investigators' Group; ELATIVE Study Investigators' Group. Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med.* 2024 Feb 29;390(9):795-805. doi: 10.1056/NEJMoa2306185. Epub 2023 Nov 13. PMID: 37962077]. Elafibranor Long-Term Efficacy and Safety and Impact on Fatigue in Primary Biliary Cholangitis: Interim Results From the Open-Label Extension of the ELATIVE Trial Up to 3 Years. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2024 Dec;20(12 Suppl 12):3-4. PMID: 39897512; PMCID: PMC11784550. Эти препараты зарегистрированы для лечения ПБХ в ряде стран, но на момент создания КР не зарегистрированы в РФ.

## 2) 2-я линия терапии зуда

### а) #Рифампицин

- эффективность подтверждена по данным различных РКИ у пациентов с холестатическим зудом, включая ПБХ [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, 10.1016/0016-5085(88)90442-8; Bachs L. et al., Comparison of rifampicin with phenobarbitone for treatment of pruritus in biliary cirrhosis, *The Lancet*, 1989, 10.1016/S0140-6736(89)91608-5; Podestá A. et al., Treatment of pruritus of primary biliary cirrhosis with rifampin, *Digestive Diseases and Sciences*, 1991, 10.1007/BF01300759; Tandon P. et al., *American Journal of Gastroenterology*, 2007, 10.1111/j.1572-0241.2007.01200.x].

## 3) 3-я линия терапии зуда

### а) Опиоидные антагонисты

- #Налтрексон 25–50 мг/сут показал клинически значимое снижение дневного и ночного зуда по данным РКИ; возможен преходящий «синдром отмены опиоидов» в начале терапии в связи с чем следует начинать с низких доз и далее индивидуально подбирать терапию [Wolfhagen F.H. et al., Oral naltrexone treatment for cholestatic pruritus: a double-blind, placebo-controlled study, *Gastroenterology*, 1997, 10.1053/gast.1997.v113.pm9322521; Terg R. et al., Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritus of cholestasis: a crossover, double blind, placebo-controlled study, *Journal of Hepatology*, 2002, 10.1016/S0168-8278(02)00318-5].
- #Налоксон уменьшал кожный зуд и частоту “почесываний” по данным РКИ. Возможно внутрибольничное применение в форме в/в инфузий с последующим переходом на пероральный прием [Bergasa N.V. et al., Effects of naloxone infusions in patients with the pruritus of cholestasis: a double-blind randomized placebo-controlled trial, *Annals of Internal Medicine*, 1995, 10.7326/0003-4819-123-3-199508010-00001].

### б) Серотонинергические средства

- #Сертралин 75–100 мг/сут: по данным РКИ продемонстрировал снижение выраженности зуда и улучшение качества жизни; особенно эффективен у пациентов

с сопутствующими симптомами тревоги/депрессии [Mayo M.J. et al., Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus, *Hepatology*, 2007, 10.1002/hep.21553].

в) #Ондансетрон: результаты его применения противоречивы, а эффект на зуд, вероятно, весьма умеренный и кратковременный [Müller C. et al., Treatment of pruritus in chronic liver disease with the 5-HT<sub>3</sub> antagonist ondansetron: a randomized, placebo-controlled, double-blind cross-over trial, *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 1998, 10.1097/00042737-199810000-00010; O'Donohue J.W. et al., A controlled trial of ondansetron in the pruritus of cholestasis, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2005, 10.1111/j.1365-2036.2005.02430.x].

в) Комбинированные препараты - имеются данные о позитивном влиянии на холестатический зуд фиксированной комбинации инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты\*\* 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.

#### 4) резервные методы

- Экстракорпоральные методы (альбуминовый диализ/MARS и др.) могут уменьшать рефрактерный зуд по данным систематических обзоров, но данные РКИ по этим методам ограничены [Dervout C. et al., Efficacy of Treatments for Cholestatic Pruritus: A Systematic Review and Meta-analysis, *Acta Dermato-Venereologica*, 2022, 10.2340/actadv.v102.310]. (см. Раздел\*\*\*). Фототерапия имеет ограниченную доказательную базу и может рассматриваться как экспериментальная опция при неэффективности лекарственных методов, но данных крайне мало [Decock S. et al., Cholestasis-induced pruritus treated with ultraviolet B phototherapy: an observational case series study, *Journal of Hepatology*, 2012, 10.1016/S0168-8278(12)00345-5].

5) Трансплантация печени - показана при резистентном тяжелом кожном зуде (см. Раздел 3.2.1 -Трансплантация печени)

#### б) Перспективные направления в лечении зуда:

- Ингибиторы кишечного транспортёра желчных кислот (i(apical sodium-dependent bile acid transporter, известного также как IBAT — ileal bile acid transporter) - зарегистрированы в ряде стран для лечения отдельных холестатических заболеваний и изучаются при ПБХ. Они блокируют реабсорбцию желчных кислот в терминальном отделе подвздошной кишки, тем самым уменьшая энтерогепатическую рециркуляцию в печень и увеличивая экскрецию желчных кислот с калом. В качестве основного побочного эффекта описана диарея. В РКИ 2 фазы линериксibat и воликсibat, но не мараликсабат снижали кожный зуд при ПБХ. В будущем они вероятно могут стать симптоматическими средствами для лечения рефрактерного кожного зуда [Hegade V.S. et al., Effect of ileal bile acid transporter inhibitor GSK2330672 on pruritus in primary biliary cholangitis: a randomized,

double-blind, placebo-controlled, phase 2a study, *The Lancet*, 2017, 10.1016/S0140-6736(17)30319-7; Levy C. et al., GLIMMER: A Randomized Phase 2b Dose-Ranging Trial of Limerixibat in Primary Biliary Cholangitis Patients With Pruritus, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2023, 10.1016/j.cgh.2022.10.032; Hirschfield, G. M., Bowlus, C. L., Jones, D., Kremer, A. E., Mayo, M. J., Tanaka, A., ... & Levy, C. (2025). Gs-011 limerixibat significantly improves cholestatic pruritus in primary biliary cholangitis: results of the pivotal phase 3 glisten trial. *Journal of Hepatology*, 82, S4-S5. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(25\)00303-4](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(25)00303-4)]. Mayo MJ, Pockros PJ, Jones D, Bowlus CL, Levy C, Patanwala I, Bacon B, Luketic V, Vuppalanchi R, Medendorp S, Dorenbaum A, Kennedy C, Novak P, Gu J, Apostol G, Hirschfield GM. A Randomized, Controlled, Phase 2 Study of Maralixibat in the Treatment of Itching Associated With Primary Biliary Cholangitis. *Hepatology*. 2019 Feb 1;3(3):365-381. doi: 10.1002/hep4.1305. PMID: 30859149; PMCID: PMC6396374. Heneghan, M., Shiffman, M., Weinstein, D. F., Ankoma-Sey, V., Assy, P. N., Chiang, D., ... & Kowdley, K. V. (2025). Os-059 volixibat for the treatment of cholestatic pruritus in primary biliary cholangitis: an adaptive, randomized, placebo-controlled phase 2b trial (vantage): 28-week interim results. *Journal of Hepatology*, 82, S44-S45. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(25\)00374-5](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(25)00374-5)]. Однако необходимы дальнейшие РКИ [Xu C. et al., Efficacy and safety of therapies for primary biliary cholangitis: a systematic review and meta-analysis, *Frontiers in Medicine*, 2022, 10.3389/fmed.2022.9631940;

## **Рекомендуется пациентам с ПБХ без декомпенсированного ЦП с тяжелым кожным зудом назначать #фибраты для купирования зуда, улучшения качества жизни**

Corpechot C. et al., *A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis*, *New England Journal of Medicine*, 2018, 10.1056/NEJMoa1714519].

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 Jul;10(7):7697-7705. doi: 10.21037/apm-21-1304. PMID: 34353058.

## **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1.**

По данным метаанализа #фибраты (7 КИ, 382 пациента с ПБХ) могут значительно облегчить симптомы зуда при ПБХ (ОР=6,52). При этом #безафибрат более эффективен, чем #фенофибрат 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 Jul;10(7):7697-7705. doi: 10.21037/apm-21-1304. PMID: 34353058.

## **Рекомендуется пациентам с ПБХ без декомпенсированного ЦП с тяжелым кожным зудом назначать #рифампицин в индивидуально-подобранной дозе 150–300 мг 2 р/сут в течение 2–24 мес. для его купирования и повышения качества жизни** [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, 10.1016/0016-5085(88)90442-8; Bachs L. et al., *Comparison of rifampicin with phenobarbitone for treatment of pruritus in biliary cirrhosis*, *The Lancet*, 1989, 10.1016/S0140-6736(89)91608-5; Podestá A. et al., *Treatment of pruritus of primary biliary cirrhosis with rifampin*, *Digestive Diseases and Sciences*, 1991, 10.1007/BF01300759; Tandon P. et al., *American Journal of Gastroenterology*, 2007, 10.1111/j.1572-0241.2007.01200.x].

## **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2.**

По данным метаанализов, рифампицин эффективно облегчает кожный зуд, вызванный ХОЛЕСТАЗОМ [Tandon P, Rowe BH, Vandermeer B, et al. The efficacy and safety of bile acid binding agents, opioid

antagonists, or rifampin in the treatment of cholestasis-associated pruritus. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1528–1536 [URL](#). 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;26:943–948]. Его эффективность при ПБХ показана в небольших РКИ [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, 10.1016/0016-5085(88)90442-8; Bachs L. et al., Comparison of rifampicin with phenobarbitone for treatment of pruritus in biliary cirrhosis, The Lancet, 1989, 10.1016/S0140-6736(89)91608-5; Podestá A. et al., Treatment of pruritus of primary biliary cirrhosis with rifampin, Digestive Diseases and Sciences, 1991, 10.1007/BF01300759; Tandon P. et al., American Journal of Gastroenterology, 2007, 10.1111/j.1572-0241.2007.01200.x]. Предполагается, что рифампицин взаимодействуя с ядерным прегнановым рецептором индуцирует -гидроксилирование желчных кислот Hofmann AF. Rifampicin and treatment of cholestatic pruritus. *Gut.* 2002 Nov;51(5):756-7. doi: 10.1136/gut.51.5.756. PMID: 12377823; PMCID: PMC1773428. Рекомендуемая начальная доза рифампицина составляет 150 мг два раза в сутки. У пациентов без адекватного ответа доза может быть увеличена до 600 мг/сутки. (APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Hepatology International* 2022;16:1-23, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017 Jul;67(1):145-172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022. Epub 2017 Apr18. PMID: 28427765., AASLD]. Следует помнить, что рифампицин может вызывать лекарственное повреждение печени, гемолитическую анемию и повреждение почек, а также влиять на метаболизм и активность некоторых препаратов [APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Hepatology International* 2022;16:1-23]. Рифампицин также влияет на метаболизм витамина К и может приводить к повышению МНО, особенно при желтухе European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017 Jul;67(1):145-172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022. Epub 2017 Apr18. PMID: 28427765. Поэтому необходимо контролировать побочные эффекты рифампицина. EASL рекомендует контролировать сывороточные показатели состояния печени через 6 и 12 недель после начала приема препарата или повышения дозы. При появлении побочных эффектов прием препарата прекращается. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017 Jul;67(1):145-172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022. Epub 2017 Apr18. PMID: 28427765. Безопасность рифампицина при декомпенсированном ЦП не изучалась.*

**Рекомендуется у пациентов с ПБХ без декомпенсированного ЦП с тяжелым кожным зудом рассмотреть назначение #Налтрексона 25–50 мг/сут при неэффективности противозудной терапии 1-ой и 2-ой линии для улучшения качества жизни**

olfhagen F.H. et al., Oral naltrexone treatment for cholestatic pruritus: a double-blind, placebo-controlled study, *Gastroenterology*, 1997, 10.1053/gast.1997.v113.pm9322521; Terg R. et al., Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritus of cholestasis: a crossover, double blind, placebo-controlled study, *Journal of Hepatology*, 2002, 10.1016/S0168-8278(02)00318-5

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2.**

В небольших РКИ 2-4-недельный курс налтрексона был эффективен при холестатическом зуде без негативного влияния на течение основного заболевания. Terg R. et al., Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritus of cholestasis: a crossover, double blind, placebo-controlled study, *Journal of Hepatology*, 2002, 10.1016/S0168-8278(02)00318-5 Wolfhagen FH, Sternieri E, Hop WC, Vitale G, Bertolotti M, Van Buuren HR. Oral naltrexone treatment for cholestatic pruritus: a double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 1997 Oct;113(4):1264-9. doi: 10.1053/gast.1997.v113.pm9322521. PMID: 9322521.

У четверти пациентов наблюдались побочные эффекты, соответствующие синдрому отмены опиатов, преимущественно транзиторные. Wolfhagen FH, Sternieri E, Hop WC, Vitale G, Bertolotti M, Van Buuren HR. Oral naltrexone treatment for cholestatic pruritus: a double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 1997 Oct;113(4):1264-9. doi: 10.1053/gast.1997.v113.pm9322521. PMID: 9322521. [↗](#)

**Рекомендуется у пациентов с ПБХ без декомпенсированного ЦП с тяжелым кожным зудом рассмотреть назначение #Сертралина 75-100 мг/сут при неэффективности противозудной терапии 1-ой и 2-ой линии для улучшения качества жизни**

Browning J, Combes B, Mayo MJ. Long-term efficacy of sertraline as a treatment for cholestatic pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2003 Dec;98(12):2736-41. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.08662.x. PMID: 14687826.

Mayo MJ, Handem I, Saldana S, Jacobe H, Getachew Y, Rush AJ. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology*. 2007 Mar;45(3):666-74. doi: 10.1002/hep.21553. PMID: 17326161.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).**

В небольших РКИ прием сертралина, в том числе более 6 мес в дозе 75-100 мг уменьшал кожный зуд при ПБХ. Browning J, Combes B, Mayo MJ. Long-term efficacy of sertraline as a treatment for cholestatic pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2003 Dec;98(12):2736-41. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.08662.x. PMID: 14687826.

**Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** Mayo MJ, Handem I, Saldana S, Jacobe H, Getachew Y, Rush AJ. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology*. 2007 Mar;45(3):666-74. doi: 10.1002/hep.21553. PMID: 17326161.

**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**

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.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

В небольшом сравнительном КИ, посвященном внутрипеченочному холестазу при различных заболеваниях печени, и включавшему 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.

*Lynch EN, Campani C, Innocenti T, Dragoni G, Biagini MR, Forte P, Galli A. Understanding fatigue in primary biliary cholangitis: From pathophysiology to treatment perspectives. World J Hepatol. 2022 Jun 27;14(6):1111-1119. doi: 10.4254/wjh.v14.i6.1111. PMID: 35978669; PMCID: PMC9258253.*

Объективизации симптома может помочь применение опросников. Разработан специализированный опросник по оценке качества жизни пациентов с ПБХ - PBC-40, включающий домен, изучающий слабость\утомляемость, Jacoby A, Rannard A, Buck D, Bhala N, Newton JL, James OF, Jones DE. Development, validation, and evaluation of the PBC-40, a disease specific health related quality of life measure for primary biliary cirrhosis. *Gut*. 2005 Nov;54(11):1622-9. doi: 10.1136/gut.2005.065862. Epub 2005 Jun 16. PMID: 15961522; PMCID: PMC1774759, но он не валидирован в РФ. Может быть использована Шкала оценки усталости (FATIGUE ASSESSMENT SCALE, FAS), адаптированная для применения в РФ (см. Приложение Г.)

Бикбулатова Л.Ф., Кутлубаев М.А., and Ахмадеева Л.Р.. "Шкала оценки усталости (перевод на русский язык), адаптация и оценка психометрических свойств в стационарах клиник неврологии и терапии" *Медицинский вестник Башкортостана*, vol. 7, no. 1, 2012, pp. 37-42.

Структурированный подход при борьбе с гепатогенной слабостью утомляемостью включает алгоритм TrACE - по начальным буквам английских словосочетаний : а) Treat the Treatable - лечить вылечиваемое (анемию, дефицит витамина Д, зуд и др.); Ameliorate the Amelioratable - смягчать смягчаемое (нарушения сна, депрессия и др.); Соре - справляться (стратегии-коппинги, поддержание социальных связей, физические упражнения и диета); Empathise - эмпатия, понимание окружающими (Swain MG, Jones DEJ. Fatigue in chronic liver disease: New insights and therapeutic approaches. *Liver Int*. 2019 Jan;39(1):6-19. doi: 10.1111/liv.13919. Epub 2018 Aug 10. PMID: 29935104.

Пациентов необходимо консультировать и поддерживать их в разработке стратегий совладания с этой проблемой. Рекомендуются стратегии ритмичного подхода (использование «доступной энергии» с максимальной эффективностью) и стратегии планирования времени (поскольку симптом обычно усиливается к концу дня, требуется перенос основных задач на более раннее время). Необходимо способствовать повышению осведомленности и понимания этого симптома со стороны членов семьи или лиц, осуществляющих уход *Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, Patanwala I, Pereira SP, Thain C, Thorburn D, Tiniakos D, Walmsley M, Webster G, Jones DEJ. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. Gut . 2018;67:1568–1594. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315259 Lynch EN, Campani C, Innocenti T, Dragoni G, Biagini MR, Forte P, Galli A. Understanding fatigue in primary biliary cholangitis: From pathophysiology to treatment perspectives. World J Hepatol. 2022 Jun 27;14(6):1111-1119. doi: 10.4254/wjh.v14.i6.1111. PMID: 35978669; PMCID: PMC9258253.*

Важным является поддержание физической активности. В открытом КИ 12-недельная программа домашних упражнений (включавшая аэробные и силовые упражнения) значительно снижала слабость при ПБХ. Freer A, Williams FR, Durman S, Hayden J, Armstrong MJ, Trivedi PJ. A home-based exercise programme attenuates fatigue in primary biliary cholangitis: Results from the EXCITED clinical trial. JHEP Rep. 2024 Sep 6;6(12):101210. doi: 10.1016/j.jhepr.2024.101210. PMID: 39640219; PMCID: PMC11617285.

Стандартизованные психо- или поведенческие вмешательства пока не показали устойчивого эффекта по данным КИ; доказательная база ограничена. Важное значение имеет поддержание гигиены сна, коррекция сопутствующих состояний (анемия, гипотиреоз, депрессия/тревога, апное во время сна). [Lee J.Y. et al., Digestive Diseases and Sciences, 2019, 10.1007/s10620-019-5457-5]. ([SpringerLink](#)) Терапия зуда и нормализация сна опосредованно снижает дневную усталость и сонливость, но прямого эффекта на слабость\утомляемость не показано [Lee J.Y. et al., Digestive Diseases and Sciences, 2019, 10.1007/s10620-019-5457-5].

Возможности медикаментозной терапии для борьбы с выраженной слабостью\утомляемостью при ПБХ ограничены. Большинство изучавшихся препаратов в РКИ не продемонстрировали клинически значимого эффекта: #модафинил [Silveira M.G. et al., A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial of Efficacy and Safety: Modafinil in the Treatment of Fatigue in Patients With Primary Biliary Cirrhosis, American Journal of Therapeutics, 2017, 10.1097/MJT.000000000000387], селективный ингибитор обратного захвата серотонина #флуоксетин [Talwalkar J.A. et al., Fluoxetine for the Treatment of Fatigue in Primary Biliary Cirrhosis: A Randomized, Double-Blind Controlled Trial, Digestive Diseases and Sciences, 2006, 10.1007/s10620-006-9397-5]; [ter Borg P.C.J. et al., Fluvoxamine for Fatigue in Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis: A Randomised Controlled Trial, BMC Gastroenterology, 2004, 10.1186/1471-230X-4-13]., #ондансетрон [Theal J.J. et al., A Randomized, Controlled Crossover Trial of Ondansetron in Patients With Primary Biliary Cirrhosis and Fatigue, Hepatology, 2005, 10.1002/hep.20698], #ритуксимаб [Khanna A. et al., Rituximab Is Ineffective for Treatment of Fatigue in Primary Biliary Cholangitis: A Phase 2 Randomized Controlled Trial, Hepatology, 2019, 10.1002/hep.30099].

Базисные препараты - УДХК\*\*, ОБХК - не влияют на слабость при ПБХ Jones DE, Bhala N, Goldbratt J et al. Four year follow up of fatigue in a geographically defined primary biliary cirrosis patient cohort. Gut 2006; 55: 536-541 Lee JY, Danford CJ, Trivedi HD, Tapper EB, Patwardhan VR, Bonder A. Treatment of Fatigue in Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2019 Aug;64(8):2338-2350. doi: 10.1007/s10620-019-5457-5. Epub 2019 Jan 10. PMID: 30632051. ТП снижает выраженность слабости\утомляемости, но не купирует ее полностью Lee JY, Danford CJ, Trivedi HD, Tapper EB, Patwardhan VR, Bonder A. Treatment of Fatigue in Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2019 Aug;64(8):2338-2350. doi: 10.1007/s10620-019-5457-5. Epub 2019 Jan 10. PMID: 30632051. Имеются обнадеживающие данные о влиянии элафибранора (по данным предварительной оценки 3-летнего КИ) и сетанаксиба (по данным 2 фазы КИ) [Invernizzi P. et al., Impact of setanaxib on quality of life outcomes in primary biliary cholangitis in a phase 2 randomized controlled trial, Hepatology Communications, 2023, 10.1097/HC9.000000000000301] Elafibranor Long-Term Efficacy and Safety and Impact on Fatigue in Primary Biliary Cholangitis: Interim Results From the Open-Label Extension of the ELATIVE Trial Up to 3 Years. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2024 Dec;20(12 Suppl 12):3-4. PMID: 39897512; PMCID: PMC11784550. В небольшом КИ показано позитивный эффект плазмообмена [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 Feb 26;131(2):205-207. doi: 10.20452/pamw.15690. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33236867].

(см. Раздел 3.3 Иное лечение - экстракорпоральные методы).

**Рекомендуется пациентам с ПБХ и выраженной слабостью\утомляемостью назначать Адеметионин\*\* для ее лечения и улучшения качества жизни.**

*Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.А. Адеметионин в лечении повышенной утомляемости/слабости при заболеваниях печени: систематический обзор // Терапевтический архив. - 2019. - Т. 91. - №2. - С. 134-142. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000130 \\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 Gastrointest Liver Dis.* 2018;27(3):273-9. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.273.icz*

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3**

Адеметионин\*\* снижает гепатогенную слабость\утомляемость при различных заболеваниях печени Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.А. Адеметионин в лечении повышенной утомляемости/слабости при заболеваниях печени: систематический обзор // Терапевтический архив. - 2019. - Т. 91. - №2. - С. 134-142. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000130 \\ Fiorelli G et al. S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: a field trial. *Current Therapeutic Research* 1999; 60(6): 335-348 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. 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 Gastrointest Liver Dis.* 2018;27(3):273-9. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.273.icz

Аналогичные данные получены ранее в отечественных исследованиях [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):45-8. \\ 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 гастроэнтерология.* 2012;(3):90-5 . В небольшом ретроспективном КИ при парентеральном применении адеметионина\*\* в дозе в дозе 800 мг/сут, 78% пациентов с ПБХ отметили субъективное снижение слабости\утомляемости 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 гастроэнтерология.* 2012;(3):90-5.

### **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 [Floreani A, Scaffidi M, Coco B, Giannini EG, Labanca S, Bonaiuto E et al.; Italian Foundation for Research in Hepatology (FIRE). Primary biliary cholangitis: perception and expectation of illness. *Dig Liver Dis.* 2022; 54(9):1230-1233. Daza J, Espinosa-Montagut N, Kautz A, Langenbacher D, Hetjens M, Siegel F, Ebert MP, Teufel A. Symptom Reporting in Patients with Primary Biliary Cholangitis: Higher Burden of Symptom Detection Using an Interactive App. *Dig Dis.* 2025;43(2):170-178.J, что существенно чаще, чем при многих

других заболеваниях печени [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.]. У большинства пациентов сухой синдром носит неспецифический характер и не укладывается в критерии первичного синдрома Шегрена [European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis.* *J Hepatol.* 2017; 67(1):145-172.]. Важно отметить, что специально спланированных исследований по лечению сухого синдрома при ПБХ нет, цитируемые ниже данные экстраполированы с КИ на моделях синдрома Шегрена и синдрома сухости слизистых, не имеющих отношения к ПБХ.

**Рекомендуется у пациентов с ПБХ активно выявлять проявления сухого синдрома и при его наличии направлять к врачам-специалистам (офтальмологу, гинекологу, дерматологу, ревматологу) для подбора лечения**

[European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis.* *J Hepatol.* 2017; 67(1):145-172.],

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Рекомендуется пациентам с ПБХ и сухим синдромом регулярно применять увлажняющие и смягчающие средства (эмоленты) наружно с целью поддержания водно-липидного баланса, барьерных функций кожи**

[European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis.* *J Hepatol.* 2017; 67(1):145-172.]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарии.** При ПБХ наиболее часто регистрируются сухость глаз и/или сухость во рту [Watt FE, James OFW, Jones DEJ. Patterns of autoimmunity in PBC patients and their families. *QJM* 2004;97:397–406. Mang FW, Michieletti P, O'Rourke K, Cauch-Dudek K, Diamant N, Bookman A, et al. Primary biliary cirrhosis, sicca complex, and dysphagia. *Dysphagia* 1997;12:167–170.], реже сухой синдром проявляется сухостью влагалища и наиболее редко - дисфагией [Mang FW, Michieletti P, O'Rourke K, Cauch-Dudek K, Diamant N, Bookman A, et al. Primary biliary cirrhosis, sicca complex, and dysphagia. *Dysphagia* 1997;12:167–170. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis.* *J Hepatol.* 2017; 67(1):145-172.]. При ведении пациентов с ПБХ необходимо специально спрашивать о симптомах сухости и направлять к опытным профильным специалистам [European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis.* *J Hepatol.* 2017; 67(1):145-172.], поскольку частотарегистрации «сухого синдрома» в экспертных центрах в 14 раз выше, чем в клинической практике [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 setting of the German PBC cohort. *Z Gastroenterol.* 2024; 62(11):1931-1942.].

**Пациентам с ПБХ и ксерофтальмией можно рекомендовать глазные капли, содержащие гипромеллозу (Искусственные слезы и другие индифферентные препараты #), по 1-2 капли в каждый глаз 4-8 раз в сутки, при необходимости – каждый час для уменьшения сухости слизистых глаз** [*European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017; 67(1):145-172. Lindor KD, Bowlus CL, 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.*].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарии.** С конкретными рекомендациями по лечению «сухого синдрома» следует ознакомиться в специализированных рекомендациях по синдрому Шегрена [*Российские клинические рекомендации. Ревматология / Е. Л. Насонов - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 464.*] Существует целый спектр офтальмологических манипуляций для лечения «сухого глаза» (блокирование слезных точек силиконовыми заглушками, термическое прижигание периферической зоны роговицы для уменьшения дренирования слезы, массаж век или применение специальных приборов с интенсивным импульсным светом или системой тепловой пульсации для улучшения состояния мейбомиевых желез, применение специальных контактных линз, предназначенных для концентрации влаги над склерами) [*Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Conventional therapy of Sjogren's syndrome. Clin Rev Allergy Immunol. 2007;32:284-291.*]. При синдроме сухого глаза предпочтительно применение безрецептурных #глазных капель с гипромеллозой (Искусственные слезы и другие индифферентные препараты), покрывающих роговицу и конъюнктиву. Обзор 43-х РКИ (3497 участников с синдромом сухого глаза) показал, что безрецептурные глазные капли безопасны и эффективны . [*Pucker AD, Ng SM, Nichols JJ. Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 23;2(2):CD009729. doi: 10.1002/14651858.CD009729.pub2. PMID: 26905373; PMCID: PMC5045033.*]

**Пациентам с ПБХ и рефрактерной ксерофтальмией рекомендуется совместно с врачом-офтальмологом рассмотреть назначение глазных капель с циклоспорином# 0,05% по 1 капле два раза в день в течение 12 недель для улучшения качества жизни**

[*Lindor KD, Bowlus CL, 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, Tatlipinar S, Akpek EK (2005) Topical ciclosporin in the treatment of ocular surface disorders. Br J Ophthalmol 89(10):1363–1367.*].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарии.** Эффективность холинергических препаратов при симптомах сухости во рту и глазах продемонстрирована в РКИ, но данные препараты ассоциированы с частыми побочными эффектами, такими как тошнота, потливость, учащенное мочеиспускание, головокружение и диарея. [*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. doi: 10.3389/fmed.2021.676885. [Tsifetaki N, Kitsos G, Paschides CA, Alamanos Y, Eftaxias V, Voulgari PV, et al. Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjogren's syndrome: a randomised 12 week controlled study. Ann Rheum Dis 2003;62:1204–1207.] Среди иммунодепрессантов наибольшую эффективность при синдроме Шегрена показал режим введения 0,05% циклоспорина по 1 капле два раза в день в течение 12 недель [Rao AT, Gupta A, Chauhan T, Basu S, Batra N, Sharma N, Sangwan VS, Gupta V, Mukherjee S. 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.]*

В качестве перспективной альтернативной терапии рассматривается топический ребамипид (не зарегистрирован в РФ), увеличивающий секрецию муцина на поверхности глаза, уменьшая тем самым сухость. В метаанализе 12 КИ 2% глазные капли ребамипида достоверно превосходили эффективность искусственных слез [Chiu CW, Tam KW, Lin IC. Safety and efficacy of rebamipide compared to artificial tears for the treatment of dry eye: a systematic review and meta-analysis. BMC Ophthalmol. 2025;25(1):317.], однако длительности 4-х недельного курса лечения может быть недостаточна, эффект достоверно нарастает при увеличении длительности лечения до 12 недель [Yan YL, Chang JY, Ling XR, Xue CY. Effects of Rebamipide for Dry Eye on Optical Quality and Efficacy: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Ocul Pharmacol Ther. 2024;40(10):629-637.]. В экспериментальных исследованиях показано, что пероральное введение ребамипида подавляло прогрессирование болезни Шегрена и снижало уровень воспалительных цитокинов, включая ИЛ-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$  и ИЛ-17 в слюнных железах [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.], а также увеличивало выработку слезной жидкости и слюны [Kohashi M, Ishimaru N, Arakaki R, Hayashi Y. Effective treatment with oral administration of rebamipide in a mouse model of Sjogren's syndrome. Arthritis Rheum. 2008;58(2):389-400.]. В плацебо-контролируемом КИ пероральный прием ребамипида привел к значимому увеличению секреции слезной жидкости и слюны в течение 8 недель, но не показал преимуществ над плацебо [Sugai S, Takahashi H, Ohta S, Nishinarita M, Takei M, Sawada S, Yamaji K, Oka H, Umehara H, Koni I, Sugiyama E, Nishiyama S, Kawakami A. Efficacy and safety of rebamipide for the treatment of dry mouth symptoms in patients with Sjogren's syndrome: a double-blind placebo-controlled multicenter trial. Mod Rheumatol. 2009;19(2):114-24.]. Тем не менее, в отечественных рекомендациях по лечению синдрома Шегрена таблетированный ребамипид рекомендован в дозе 100 мг x 3 раза в день [Российские клинические рекомендации. Ревматология / Е. Л. Насонов - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 464.]

Вагинальные увлажнители могут быть полезны и не противопоказаны с позиций патологии печени, но использование кремов с эстрогенами при ПБХ может быть рекомендовано гинекологом только по согласованию с лечащим врачом [European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017; 67(1):145-172.]. Воздействие на микробиом влагалища с помощью топических средств лактобактериями может оказать дополнительное положительное действие [Godha K, Tucker KM, Biehl C, Archer DF, Mirkin S. Human vaginal pH and microbiota: an update. Gynecol Endocrinol. 2018;34:451–5.]

**Рекомендуется пациентам с ПБХ и ксеростомией регулярно проводить профессиональную гигиену полости рта, а также направлять отдельных пациентов с ПБХ на консультацию к специалисту-пародонтологу для коррекции схемы индивидуальной гигиены полости рта пациента с целью профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта.**

*Особенности стоматологического статуса больных с первичным билиарным холангитом. / Хохлова, А.Р.; Робакидзе, Н. С, Райхельсон, К.;Л., Клур, М.В.; Давтян, Н.Р.: ИНСТИТУТ СТОМАТОЛОГИИ, № 1(106), 2025, стр. 86-88. \ \ Клинические рекомендации «Хронический пародонтит» (K05.3) Утверждены Постановлением №1 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 20 декабря 2024 года; \ \ Клинические рекомендации «Простой маргинальный гингивит» (K05.10) Утверждены Постановлением №1 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 20 декабря 2024 года \ \ European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017; 67(1):145-172*

### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)**

**Комментарии.** Кроме снижения качества жизни, сухость в полости рта способствует развитию воспалительных заболеваний пародонта и других заболеваний органов ротовой полости. Установлена взаимосвязь между длительностью течения ПБХ, ксеростомией, гигиеническим состоянием полости рта, увеличением количества грамотрицательных микроорганизмов и степенью поражения пародонта *Особенности стоматологического статуса больных с первичным билиарным холангитом. / Хохлова, А.Р.; Робакидзе, Н. С, Райхельсон, К.;Л., Клур, М.В.; Давтян, Н.Р.: ИНСТИТУТ СТОМАТОЛОГИИ, № 1(106), 2025, стр. 86-88. Макеева И.М., Дорошина В.Ю., Аракелян М.Г. «Ксеростомия и средства, облегчающие ее проявления», Стоматология. 2013;5(3):12-13].*

В КИ пародонтит у пациентов с ПБХ регистрировался в 98 % случаев, из них в трети - тяжелой степени, и сопровождался увеличением количества парадонтогенов по сравнению с контролем. Кроме того, при ПБХ обнаружена высокая распространенность кариеса, клиновидных дефектов зубов, повышенной стираемости зубов, что является закономерным проявлением ксеростомии — недостаток слюны делает зубные ткани более сухими и менее эластичными, в результате чего повышается их хрупкость, восприимчивость к механическому воздействию (например, при жевании, неправильной чистке зубов жёсткой щёткой и т.п.) *Особенности стоматологического статуса больных с первичным билиарным холангитом. / Хохлова, А.Р.; Робакидзе, Н. С, Райхельсон, К.;Л., Клур, М.В.; Давтян, Н.Р.: ИНСТИТУТ СТОМАТОЛОГИИ, № 1(106), 2025, стр. 86-88. \ \ М.В.Лебедев, И.Ю.Захарова, К.И.Керимова, Ксеростомия (синдром сухого рта)// Вестник Пензенского государственного университета. - 2018. - №3 (23). – С.19-22. \ \ 2. Суворова, А. А. Лечение пациентов, страдающих ксеростомией с помощью стимуляторов слюноотделения и заменителей слюны / А. А. Суворова, А. Д. Батыришин // Молодежный инновационный вестник. – 2024. – Т. 13, № 51. – С. 509-510. – EDN ARVKCD.*

Пациентам с легкой ксеростомией или синдромом “сухого рта” стоит избегать факторов, усиливающих сухость слизистых оболочек (сухой или кондиционированный воздух, длительная речевая нагрузка, употребление сухих, кислых и соленых продуктов, курение, алкоголь) *Макеева И.М., Дорошина В.Ю., Аракелян М.Г. «Ксеростомия и средства, облегчающие ее проявления», Стоматология. 2013;5(3):12-13]. Для стимуляции слюноотделения важно потребление достаточного*

количества выпитой жидкости в течение всего дня, особенно во время еды. Также рекомендовано назначение спреев на основе 1% яблочной кислоты, жевательные резинки и леденцы без сахара. Нельзя использовать жевательные резинки и леденцы с содержанием сахара ввиду высокого риска развития кариеса. Помочь в стимуляции слюноотделения также могут – экстракт мяты перечной, капли с соком лимона, а также настойки горьких трав (если нет противопоказаний к их применению). 1. Суворова, А. А. Лечение пациентов, страдающих ксеростомией с помощью стимуляторов слюноотделения и заменителей слюны / А. А. Суворова, А. Д. Батыришин // Молодежный инновационный вестник. – 2024. – Т. 13, № 51. – С. 509-510. [\2](#). М.В.Лебедев, И.Ю.Захарова, К.И.Керимова, Ксеростомия (синдром сухого рта // Вестник Пензенского государственного университета. - 2018. - №3 (23). – С.19-22. Следует помнить, что антигистаминные препараты, которые часто необоснованно применяют при ПБХ из-за зуда, могут усиливать сухость во рту и в таких случаях их применение следует ограничить. [Lindor KD, Bowls CL, 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. Российские клинические рекомендации. Ревматология / Е. Л. Насонов - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 464.]. 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. Васильев, Ю. Л. Опыт использования зубных паст без лаурилсульфата натрия у пациентов с ксеростомией / Ю. Л. Васильев, О. И. Слюсар, М. Е. Коломийченко // *Стоматология детского возраста и профилактика*. – 2015. – Т. 14, № 1(52). – С. 62-65. – EDN TRRRRR. [\](#) Эффективность применения зубной пасты R.O.C.S. PRO Moisturizing у пациентов с ксеростомией / А. В. Акулович, Е. В. Бузова, А. Б. Боровская [и др.] // *Клиническая стоматология*. – 2022. – Т. 25, № 2. – С. 138-143. – DOI 10.37988/1811-153X\_2022\_2\_138. – EDN DHPASC. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** Пастой необходимо пользоваться 2 раза в день после еды не менее трех минут. Кулик ИВ, Соболева ТЮ, Хромова ЕА, Гордеева ВА, Евсеева ИК, Гордеева МВ. 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> Спреи используются в течение дня по мере необходимости. Попова, А. Н. Новые подходы к симптоматическому лечению ксеростомии / А. Н. Попова, С. В. Крайнов // *Colloquium-Journal*. – 2017. – № 10(10). – С. 39-41. – EDN ZUFZYP.

Пациентам с тяжелой ксеростомией следует тщательно соблюдать гигиену полости рта для профилактики кариеса и орального кандидоза [European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis*. *J Hepatol*. 2017; 67(1):145-172. Российские клинические рекомендации. Ревматология / Е. Л. Насонов - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 464.]. Медикаментозная стимуляция слюноотделения может быть назначена врачом-стоматологом. При рефрактерности могут использоваться холинолитики (#пилокарпин), с учетом возможности развития класс-специфичных побочных эффектов (тошнота, потливость, приливы, поллакиурия, головокружение, диарея) [Patil S, Sawale G, Ghuge S, Sathaye S. Quintessence of currently approved and upcoming treatments for dry eye disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2025;263(2):269-278.]. Важно, что они будут эффективны только в случаях хотя бы частичного сохранения паренхимы слюнных желез. Евсюкова, С. А. Сравнительная эффективность средств стимуляции слюноотделения в норме и при ксеростомии / С. А. Евсюкова, О. А. Шпулина, Н. Н. Копельян // *Архив клинической и экспериментальной медицины*. – 2022. – Т. 31, № 1. – С. 74-78. – EDN ZRJJUM.

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.

### **3.1.3.4 Терапия осложнений, связанных с хроническим холестаазом**

**Пациентам с ПБХ и уровнем 25–ОН витамина Д в крови <20 нг/мл рекомендуется назначение перорального холекальциферола для коррекции нарушения обмена витамина Д**

[EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 2019;70:172–193; Levy C, Lindor KD. Management of osteoporosis, fat-soluble vitamin deficiencies, and hyperlipidemia in primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis.* 2003 Nov;7(4):901-10. doi: 10.1016/s1089-3261(03)00097-7. PMID: 14594136; Trivella J, John BV, Levy C. Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment. *Hepatol Commun.* 2023 Jun 2;7(6):e0179. doi: 10.1097/H9C9.000000000000179. PMID: 37267215; PMID: PMC10241503.]

### **Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 3)**

**Комментарии.** Дефицит витамина Д широко распространен у пациентов с ПБХ Wang, Z., Peng, C., Wang, P., Sui, J., Wang, Y., Sun, G., & Liu, M. (2020). Serum vitamin D level is related to disease progression in primary biliary cholangitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 55(11), 1333–1340. <https://doi.org/10.1080/00365521.2020.1829030>. В этих случаях показано назначение перорального холекальциферола в насыщающей дозе 400000 МЕ для достижения целевого уровня 25(ОН)Д Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы Эндокринологии.* 2016;62(4):60-84. После коррекции дефицита для поддержания сывороточного уровня 25(ОН)Д требуется постоянный прием профилактических доз #холекальциферола 400–2000 МЕ/сут витамина D3 длительно Trivella J, John BV, Levy C. Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment. *Hepatol Commun.* 2023 Jun 2;7(6):e0179. doi: 10.1097/H9C9.000000000000179. PMID: 37267215; PMID: PMC10241503, Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы Эндокринологии.* 2016;62(4):60-84.

Пациентам с ПБХ, желтухой и установленным дефицитом жирорастворимых витаминов А, Е, К необходимо восполнить данные дефициты Jason R Phillips, Paul Angulo, Tanya Petterson, Keith D Lindor, Fat-soluble vitamin levels in patients with primary biliary cirrhosis, *The American Journal of Gastroenterology*, [Volume 96, Issue 9, 2001, Pages 2745-2750, ISSN 0002-9270, https://doi.org/10.1016/S0002-9270\(01\)02696-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9270(01)02696-X) Levy C, Lindor KD. Management of osteoporosis, fat-soluble vitamin deficiencies, and hyperlipidemia in primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis.* 2003 Nov;7(4):901-10. doi: 10.1016/s1089-3261(03)00097-7. PMID: 14594136; Trivella J, John BV, Levy C. Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment. *Hepatol Commun.* 2023 Jun 2;7(6):e0179. doi: 10.1097/H9C9.000000000000179. PMID: 37267215; PMID: PMC10241503.]

**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, с целью снижения риска остеопоротических переломов. Назначение выполняется согласно КР 87\_4 «Остеопороз».**

*[EASL clinical practice guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol 2017;67:145–172; P, Chair, et al.. EASL clinical practice guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis: 2021 update. J Hepatol 2021;75:659–689; Guañabens N, Monegal A, Cerdá D, et al. Randomized trial comparing monthly ibandronate and weekly alendronate for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2013;58:2070–2078. doi: 10.1002/hep.26466, Wolfhagen FH, van Buuren HR, den Ouden JW, Hop WC, van Leeuwen JP, Schalm SW, Pols HA. Cyclical etidronate in the prevention of bone loss in corticosteroid-treated primary biliary cirrhosis. A prospective, controlled pilot study. J Hepatol. 1997;26:325–330].*

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).**

**Комментарии.** По данным РКИ, показана эффективность в улучшении МПКТ при ПБХ алендроната, ибандроната, этидроната *[Guañabens N, Monegal A, Cerdá D, et al. Randomized trial comparing monthly ibandronate and weekly alendronate for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2013;58:2070–2078. doi: 10.1002/hep.26466, Wolfhagen FH, van Buuren HR, den Ouden JW, Hop WC, van Leeuwen JP, Schalm SW, Pols HA. Cyclical etidronate in the prevention of bone loss in corticosteroid-treated primary biliary cirrhosis. A prospective, controlled pilot study. J Hepatol. 1997;26:325–330].* В то же время 2 метаанализа не выявили достаточных доказательств возможности бисфосфонатами профилактировать остеопоротические переломы у пациентов с ПБХ. *[Rudic JS, Giljaca V, Krstic MN, et al. Bisphosphonates for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev 2011;CD009144, Christopher, Danford, Ghideon Ezaz, Hirsh D. Trivedi, Elliot B. Tapper, Alan Bonder, The Pharmacologic Management of Osteoporosis in Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis, Journal of Clinical Densitometry, Volume 23, Issue 2, 2020, Pages 223–236, ISSN 1094-6950, <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2019.05.003>].*

Бисфосфонаты следует использовать с осторожностью у пациентов с варикозным расширением вен пищевода, а побочные эффекты следует контролировать у всех пациентов с ПБХ *[You H, Ma X, Efe C, Wang G, Jeong SH, Abe K, Duan W, Chen S, Kong Y, Zhang D, Wei L, Wang FS, Lin HC, Yang JM, Tanwandee T, Gani RA, Payawal DA, Sharma BC, Hou J, Yokosuka O, Dokmeci AK, Crawford D, Kao JH, Piratvisuth T, Suh DJ, Lesmana LA, Sollano J, Lau G, Sarin SK, Omata M, Tanaka A, Jia J. APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. Hepatol Int. 2022 Feb;16(1):1–23. doi: 10.1007/s12072-021-10276-6. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35119627; PMCID: PMC8843914].*

Не получено достаточно доказательств того, что добавки витамина Д и кальция в качестве монотерапии остеопороза улучшают МПКТ или снижают риск переломов у пациентов с ПБХ *[Boone RH, Cheung AM, Girlan LM, Heathcote EJ. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: a randomized trial of the efficacy and feasibility of estrogen/progestin. Dig Dis Sci. 2006;51:1103–1112; Guañabens N, Parés A, Monegal A, Peris P, Pons F, Alvarez L, de Osaba MJ, Roca M, Torra M, Rodés J. Etidronate versus fluoride for treatment of osteopenia in primary biliary cirrhosis: preliminary results after 2 years. Gastroenterology. 1997;113:219–224; 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;40:873–874; Shiomi S, Masaki K, Habu D, Takeda T, Nishiguchi S, Kuroki T, Ochi H. Calcitriol for bone loss in patients with primary biliary cirrhosis. J Gastroenterol. 1999;34:241–245].* Не получено убедительных данных эффективности заместительной гормональной терапии для улучшения МПКТ при ПБХ *[Rudic JS, Poropat G, Krstic MN et al. Hormone replacement for osteoporosis in women with primary biliary cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev 2011;CD009146, Danford, Ghideon Ezaz, Hirsh D. Trivedi, Elliot B. Tapper,*

Alan Bonder, *The Pharmacologic Management of Osteoporosis in Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis*, *Journal of Clinical Densitometry*, Volume 23, Issue 2, 2020, Pages 223-236, ISSN 1094-6950, <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2019.05.003>.

Эффективность и безопасность терапии деносуабом при ПБХ была показана в пилотном 3х-летнем исследовании [Arase Y, Tsuruya K, Hirose S, et al. *Efficacy and safety of 3-year denosumab therapy for osteoporosis in patients with autoimmune liver diseases*. *Hepatology*. 2019;71:757–759. doi: 10.1002/hep.30904].

## **Рекомендуется пациентам с ПБХ с нарушениями липидного обмена и с сердечно-сосудистыми рисками назначение гиполипидемической терапии согласно КР 752\_1 “Нарушения липидного обмена”**

[Longo, M. Crosignani, A. Battezzati, P.M. *Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis* *Gut*. 2002; 51:265-269; Floreani A, Cazzagon N, Franceschet I, et al. *Metabolic syndrome associated with primary biliary cirrhosis*. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:57–60. 10.1097/MCG.000000000000029].

### **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).**

**Комментарии:** У пациентов с ПБХ и метаболическим синдромом значительно повышен риск сердечно-сосудистых событий и риск смертности по сравнению с общей популяцией [Longo, M. Crosignani, A. Battezzati, P.M. *Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis* *Gut*. 2002; 51:265-269; Floreani A, Cazzagon N, Franceschet I, et al. *Metabolic syndrome associated with primary biliary cirrhosis*. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:57–60. 10.1097/MCG.000000000000029]. Не получено данных о большем риске гепатотоксичности

ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у пациентов с ПБХ, чем в популяции [Abu Rajab M, Kaplan MM. *Statins in primary biliary cirrhosis: are they safe?* *Dig Dis Sci* 2010;55:2086–8. 10.1007/s10620-009-0988-9; Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. *Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN Prospective Study*. *Gastroenterology* 2015;148:1340–52. 10.1053/j.gastro.2015.03.006; Stojakovic T, Putz-Bankuti C, Fauler G, et al. *Atorvastatin in patients with primary biliary cirrhosis and incomplete biochemical response to ursodeoxycholic acid*. *Hepatology* 2007;46:776–84. 10.1002/hep.21741; Cash WJ, O'Neill S, O'Donnell ME, et al. *Randomized controlled trial assessing the effect of simvastatin in primary biliary cirrhosis*. *Liver Int* 2013;33:1166–74. 10.1111/liv.12191]. Данные систематического обзора и метаанализа показали протективное действие статинов на снижение рисков печеночной декомпенсации и смертности при компенсированном ЦП [Kim RG, Loomba R, Prokop LJ, et al. *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;15:1521–30. 10.1016/j.cgh.2017.04.039].

Однако вероятность пользы применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с целью первичной профилактики у пациентов с 10-летним риском сердечно-сосудистых событий менее 10% и без традиционных кардиометаболических факторов риска незначительна [Force USPST S. *Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: recommendation statement*. *Am Fam Physician* 2017;95:Online].

Комбинированная терапия #фибратом и УДХК\*\* была связана с более частыми побочными эффектами, чем монотерапия УДХК\*\*, включая повышение уровня креатинина в сыворотке крови и миалгию [Yin Q, Li J, Xia Y, et al. *Systematic review and meta-analysis: bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis*. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:5407–5419. doi: 10.2147/DDDT.S92041; Bolier R, de Vries ES, Parés A, et al. *Fibrates for the treatment of cholestatic itch (FITCH): study protocol for a randomized controlled trial*. *Trials*. 2017;18:230. doi: 10.1186/s13063-017-1966-8].

Отсутствуют исследования с точки зрения безопасности и эффективности терапии дислипидемии эзетимибом и ингибиторами PCSK9 при ПБХ. Недостаточное мицеллообразование, наблюдаемое при ПБХ, подавляет абсорбцию холестерина, гипотетически ослабляя гиполипидемический эффект эзетимиба [Nemes K, Åberg F, Gylling H, et al. Cholesterol metabolism in cholestatic liver disease and liver transplantation: from molecular mechanisms to clinical implications. *World J Hepatol* 2016;8:924–32. 10.4254/wjh.v8.i22.924].

### **3.1.3 Консервативная терапия в особых группах**

#### **3.1.3.1 Беременность при ПБХ**

**Рекомендуется информировать женщин детородного возраста с ПБХ о том, что беременность при ПБХ без ЦП (гистологическая стадия I–III) обычно имеет благоприятный исход, и наличие ПБХ не является показанием к ее прерыванию (с целью планирования и сохранения беременности).**

*P.J. Trivedi, T. Kumagi, N. Al-Harthy, C. Coltescu, S. Ward, A. Cheung. Good Maternal and Fetal Outcomes for Pregnant Women With Primary Biliary Cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol, 12 (2014), pp. 1179-1185. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.11.030>.*

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)**

**Комментарии.** У женщин с ПБХ до развития ЦП обычно фертильность не нарушается, и возможно наступление беременности.

*M. Carbone, G.F. Mells, G. Pells, M.F. Dawwas, J.L. Newton, M.A. Heneghan. Sex and Age Are Determinants of the Clinical Phenotype of Primary Biliary Cirrhosis and Response to Ursodeoxycholic Acid. Gastroenterology, 144 (2013), DOI: 10.1053/j.gastro.2012.12.005* **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** *Floreani, A., Infantolino, C., Franceschet, I. et al. Pregnancy and Primary Biliary Cirrhosis: A Case-Control Study. Clin Rev Allerg Immunol 48, 236–242 (2015). <https://doi.org/10.1007/s12016-014-8433-z>*

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.

*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: 687–689. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2011.06.003>* **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.**

*P.J. Trivedi, T. Kumagi, N. Al-Harthy, C. Coltescu, S. Ward, A. Cheung. Good Maternal and Fetal Outcomes for Pregnant Women With Primary Biliary Cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol, 12 (2014), pp. 1179-1185. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.11.030>. *С. Efe, E. Kahramanoğlu-Aksoy, B. Yılmaz, B. Özseker, S. Takci, E.C. Roach. Pregnancy in women with primary biliary cirrhosis. Autoimmun Rev, 13 (2014), pp. 931-935. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.05.008>.**

**Рекомендуется информировать женщин с ПБХ и циррозом печени о повышенном риске осложнений при беременности и родах для их предотвращения**

*[European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017; 67(1):145-172.*

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)**

**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 (1:5) 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%) ( $P < 0,001$ ). *Flemming JA, Mullin M, Lu J, Sarkar MA, Djerboua M, Velez MP, Brogly S, Terrault NA. Outcomes of Pregnant Women With Cirrhosis and Their Infants in a Population-Based Study. Gastroenterology. 2020 Nov;159(5):1752-1762.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2020.07.052. Epub 2020 Aug 8. PMID: 32781083* Ретроспективное когортное исследование, проведенное в десяти специализированных центрах для беременных с заболеваниями печени в Великобритании показало, что при ПБХ и ПСХ беременность обычно переносится хорошо, однако женщин важно информировать о повышенном риске преждевременных родов. *M. Cauldwell, F. Mackie, P. Steer, M. Heneghan, J. Baalman, J. Brennand. Pregnancy outcomes in women with primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis: a retrospective cohort study. BJOG Int J Obstet Gynaecol, 127 (2020), pp. 876-884 DOI: 10.1111/1471-0528.16119*

**Рекомендуется беременным женщинам с поздней стадией ПБХ во втором триместре проводить скрининговую ЭГДС для своевременного выявления варикозного расширения вен пищевода**

*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. 2018 Nov 6;hep.30145. DOI: 10.1002/hep.30145*

*Tran, Tram T MD, FACP, FAASLD; Ahn, Joseph MD, MS, FACP; Reau, Nancy S MD, FAASLD, FAGA3. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. American Journal of Gastroenterology 111(2):p 176-194, February 2016. | DOI: 10.1038/ajg.2015.430*

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).**

**Рекомендуется пациенткам с ПБХ во время беременности продолжать прием #УДХК для предотвращения прогрессирования ПБХ.**

*T.T. Tran, J. Ahn, N.S. Reau. ACG Clinical Guideline: Cauldwell M, Mackie FL, Steer PJ, Heneghan MA, Baalman JH, 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. doi: 10.1111/1471-0528.16119 | <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2015.430>*

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)**

**Комментарии.** Применение #УДХК на протяжении всего периода беременности безопасно для пациентов с ПБХ и плода. *C. Efe, E. Kahramanoğlu-Aksoy, B. Yılmaz, B. Ozseker, S. Takci, E.C. Roach. Pregnancy in women with primary biliary cirrhosis. Autoimmun Rev, 13 (2014), pp. 931-935 <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.05.008> | **Ошибка!***

**Недопустимый объект гиперссылки.** *Y. Bacq, L. Sentilhes, H.B. Reyes, A. Glantz, J. Kondrackiene, T. Binder. Efficacy of Ursodeoxycholic Acid in Treating Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: a Meta-analysis. Gastroenterology, 143 (2012), pp. 1492-1501 <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.08.004> · **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** Gurung V, Middleton P, Milan SJ, Hague W, Thornton JG. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2013:CD000493.*

DOI: 10.1002/14651858.CD000493.pub2. L. Vitek, M. Zelenkova, R. Bruha Safe use of ursodeoxycholic acid in breast-feeding patient with primary biliary cirrhosis *Digestive and Liver Disease*, 42 (2010), pp. 911-912 [WIT](#). Tran, J. Ahn, N.S. Reau. ACG Clinical Guideline: liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol*, 111 (2016), pp. 176-194 <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2015.430>

Метаанализ показал, что лечение #УДХК не увеличивало частоту мертворождений *Ovadia C, Sajous J, Seed PT, Patel K, Williamson NJ, 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 У пациенток с ПБХ, которые продолжали принимать УДХК в течение первого триместра, не было выявлено побочных эффектов для плода. Применение УДХК в суточной дозировке до 10-15 мг / кг во время беременности безопасно и хорошо переносится. *Cauldwell M, Mackie FL, Steer PJ, Heneghan MA, Baalman JH, Brennan 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 [WIT](#) Mago S, Wu GY. Primary Sclerosing Cholangitis and Primary Biliary Cirrhosis Overlap Syndrome: A Review. *J Clin Transl Hepatol* 2020;8(3):336-346 .

**Не рекомендуется у беременных женщин с ПБХ применять ОБХК на протяжении всей беременности и грудного вскармливания и фенофибрат в I триместре беременности для предотвращения осложнений.**

*European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of liver diseases in pregnancy. J Hepatol*. 2023 Sep;79(3):768-828. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.006. Epub 2023 Jun 30. PMID: 37394016.

**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. #Фибраты могут использоваться после I триместра, если польза их применения перевешивает риски *European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of liver diseases in pregnancy. J Hepatol*. 2023 Sep;79(3):768-828. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.006. Epub 2023 Jun 30. PMID: 37394016.

*Dis* 2010;42(12):911-912.

**Рекомендуется беременным женщинам с ПБХ выполнять исследование уровня желчных кислот в крови и активности АЛТ (анализ крови биохимический общетерапевтический), в связи с ассоциацией их повышения с риском преждевременных родов, антенатальной гибели плода и других осложнений с целью их предотвращения**

*Williamson C, Nana M, Poon L, et al. EASL clinical practice guidelines on the management of liver diseases in pregnancy. J Hepatol* 2023; 79: 768–828. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** *Cauldwell M, Mackie FL, Steer PJ, Heneghan MA, Baalman JH, Brennan J, Johnston T, Dockree S, Hedley C, Jarvis S, Khan S, McAuliffe FM, Mackillop L, Penna L, Smith B, Trivedi P, Verma S, Westbrook R, Winfield S, Williamson C. Pregnancy outcomes in women with primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis: a retrospective cohort study. BJOG*. 2020 Jun;127(7):876-884. doi: 10.1111/1471-0528.16119. Epub 2020 Mar 8. PMID: 32012415

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)**

**Комментарии.** Наблюдение за женщинами с диагнозом ПБХ и ПСХ и беременностью на сроке  $\geq 20$  полных недель показало, что частота преждевременных родов составила 28 %, 76 % из которых были спонтанными. Преждевременные роды ассоциированы с уровнем желчных кислот в организме матери. *Cauldwell M, Mackie FL, Steer PJ, Henehghan MA, Baalman JH, Brennan J, Johnston T, Dockree S, Hedley C, Jarvis S, Khan S, McAuliffe FM, Mackillop L, Penna L, Smith B, Trivedi P, Verma S, Westbrook R, Winfield S, Williamson C. Pregnancy outcomes in women with primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis: a retrospective cohort study. BJOG. 2020 Jun;127(7):876-884. doi: 10.1111/1471-0528.16119. Epub 2020 Mar 8. PMID: 32012415.* Вероятность перинатальной смерти повышалась на 59 % при повышении уровня желчных кислот на каждые 10 мкмоль/л. *Peizhen Zhang, Zhangmin Tan, Chuo Li, Zhenyan Han, Jin Zhou, Yuzhu Yin, 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, Annals of Medicine, 10.1080/07853890.2024.2331059, 56, 1, (2024).* Превышение уровня общих желчных кислот до 100 мкмоль/л считается фактором высокого риска антенатальной гибели плода.

*Клинические*

**Рекомендуется пациенткам с ПБХ во время грудного вскармливания продолжать прием УДХК\*\* для предотвращения прогрессирования ПБХ**

*Vitek L, Zelenková M, Brůha R. Safe use of ursodeoxycholic acid in a breast-feeding patient with primary biliary cirrhosis. Dig Liver Dis. 2010 Dec;42(12):911-2. doi: 10.1016/j.dld.2010.06.002. Epub 2010 Jul 8. PMID: 20619755* **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** *Rudi J, Schönig T, Stremmel W. Therapy with ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis in pregnancy. Z Gastroenterol 1996;34(3):188-191* **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** *European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of liver diseases in pregnancy. J Hepatol. 2023 Sep;79(3):768-828. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.006. Epub 2023 Jun 30. PMID: 37394016.*

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)**

**Комментарии.** Применение УДХК во время грудного вскармливания считается безопасным для ребенка. *de Vries E, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in pregnancy? J Hepatol. 2019 Dec;71(6):1237-1245. doi: 10.1016/j.jhep.2019.08.020. Epub 2019 Aug 31. PMID: 31479696.* **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** *Vitek L, Zelenková M, Brůha R. Safe use of ursodeoxycholic acid in a breast-feeding patient with primary biliary cirrhosis. Dig Liver Dis. 2010 Dec;42(12):911-2. doi: 10.1016/j.dld.2010.06.002. Epub 2010 Jul 8. PMID: 20619755* **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** Не обнаружено следов УДХК в грудном молоке при приеме в дозе 750 мг / сут *Rudi J, Schönig T, Stremmel W. Therapy with ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis in pregnancy. Z Gastroenterol 1996;34(3):188-191* Доза УДХК до 1500 мг / сут не оказывала влияния на содержание желчных кислот в грудном молоке, и развитие детей. *Vitek L, Zelenková M, Brůha R. Safe use of ursodeoxycholic acid in a breast-feeding patient with primary biliary cirrhosis. Dig Liver Dis. 2010 Dec;42(12):911-2. doi: 10.1016/j.dld.2010.06.002. Epub 2010 Jul 8. PMID: 20619755* [\КР](#) – Внутрпеченочный холестаз при беременности – 2024-2025-2026 (27.09.2024)

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

Yi Wei, Yansong Huang, Xu Wang, Lina Zhang, Kunyu Zheng, Yunjiao Yang, Yanlei Yang, Chengmei He, Lin Qiao, Yongzhe Li, Fengchun Zhang, Li Wang. Postpartum may be a risk factor for biochemical flares in patients with primary biliary cholangitis: A single-center experience, *Clinical Rheumatology*, 10.1007/s10067-025-07558-x, 44, 9, (3733-3742), (2025).

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

**Комментарии.** Непосредственно после родов лабораторные показатели функциональных нарушений печени у 60–70 % пациенток с ПБХ могут возрасть, при этом более чем у половины развивается de novo зуд, требующий симптоматического лечения Yi Wei, Yansong Huang, Xu Wang, Lina Zhang, Kunyu Zheng, Yunjiao Yang, Yanlei Yang, Chengmei He, Lin Qiao, Yongzhe Li, Fengchun Zhang, Li Wang. Postpartum may be a risk factor for biochemical flares in patients with primary biliary cholangitis: A single-center experience, *Clinical Rheumatology*, 10.1007/s10067-025-07558-x, 44, 9, (3733-3742), (2025), но на протяжении нескольких недель постепенно снижаются, возвращаясь к исходному уровню, отмечавшемуся до беременности. Holtmeier J., Leuschner M. Ursodeoxycholic acid in early pregnancy in a patient with Primary Biliary Cirrhosis *Gastroenterology & Hepatology Update* 2001; 3: 1172-76. Poupon R, Chrétien Y, Chazouillères O, Poupon RE. Pregnancy in women with ursodeoxycholic acid-treated primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2005; 42: 418–419. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.08.029>. **Ошибка!**

**Недопустимый объект гиперссылки.** 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: 687–689. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2011.06.003>. Trivedi PJ, Kumagi T, Al-Harthy N, Coltescu C, Ward S, Cheung A, et al. Good maternal and fetal outcomes for pregnant women with primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1179–1185.e1171. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.11.030

**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.**

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of liver diseases in pregnancy. *J Hepatol*. 2023 Sep;79(3):768-828. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.006. Epub 2023 Jun 30. PMID: 37394016.

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)**

**Комментарии.** Безопасность рифампицина в 3 триместре беременности показана в КИ у женщин с внутripеченочным холеста́зом. Geenes V, Chambers J, Khurana R, Shemer EW, Sia W, Mandair D, Elias E, Marschall HU, Hague W, Williamson C. Rifampicin in the treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015 Jun;189:59-63. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.03.020. Epub 2015 Mar 28. PMID: 25864112.

**Рекомендуется рассмотреть у беременных пациенток с ПБХ и интенсивным холестатическим кожным зудом проведение плазмафореза для купирования зуда.**

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;505–507.

#### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 4).**

**Комментарии.** При тяжелом зуде может быть также рассмотрен плазмообмен, который эффективно снижал зуд в том числе у беременных женщин, показав свою безопасность в отношении плода. [Heerkens M, Dedden S, Scheepers H, et al. Effect of plasmapheresis on cholestatic pruritus and autotaxin activity during pregnancy. *Hepatology*. 2019 Jun;69:2707–2710. <https://doi.org/10.1002/hep.30496>. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30614557;PMCID: PMC6593664. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** 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;505–507.]

#### **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. John BV, Aitchison G, Schwartz KB, 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. Epub 2021 May 26. PMID: 33636012. Shaker M, Mansour N, John BV. Primary biliary cholangitis in males. Pathogenesis, clinical presentation, and prognosis. *Clin Liver Dis* 2022;26:643–655. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.06.008>. По данным КИ мужчины с ПБХ в среднем старше, у них реже наблюдаются кожный зуд, слабость, абдоминальный дискомфорт, остеопения, дислипидемия, а также сочетанные аутоиммунные заболевания. 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 цирроза. Zakharia K, Robles J, Rasor M, et al. Primary biliary cholangitis (PBC): any differences between males and females? *The Am J Gastroenterol* 2019;114:S1543. Риск развития ГЦР у мужчин выше Natarajan Y, Tansel A, Patel P, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in primary biliary cholangitis: a Systematic review and Meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2021;66(7):2439–2451.

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 данные подтверждаются не всеми исследованиями. Cheung AC, Lammers WJ, et al, Global PBC Study Group. 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. Epub 2019 Jan 4. PMID: 30616022. John BV, Khakoo NS, Schwartz KB, et al. Ursodeoxycholic acid response is associated with Reduced mortality in primary biliary cholangitis with compensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2021;116(9):1913–23.

Shaker M, Mansour N, John BV. Primary biliary cholangitis in males. Pathogenesis, clinical presentation, and prognosis. *Clin Liver Dis* 2022;26:643–655. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.06.008>. Но пока недостаточно данных, чтобы рассматривать мужской пол как фактор более раннего начала терапии 2-ой линии.

К особенностям ведения мужчин с ПБХ следует отнести потребность в раннем скрининге ГЦР (см. Раздел 4. Наблюдение). Показатель заболеваемости ГЦР при ПБХ у мужчин составляет 9,82 на 1000 человеко-лет (у женщин - 3,82 на 1000 человеко-лет). *Natarajan Y, Tansel A, Patel P, Emologu K, Shukla R, Qureshi Z, El-Serag HB, Thrift AP, Kanwal F. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2021 Jul;66(7):2439-2451. doi: 10.1007/s10620-020-06498-7. Epub 2020 Aug 2. Erratum in: Dig Dis Sci. 2021 Aug;66(8):2842. doi: 10.1007/s10620-020-06619-2. PMID: 32743773.*

### **3.1.4.3. Лечение при выраженной дуктопении**

Дуктопения (или синдром исчезающих желчных протоков) – патологическое состояние характеризующееся потерей междольковых желчных протоков в 50% и более портальных трактов, подтверждённое гистологическим заключением с оценкой не менее 11 портальных трактов. ПБХ является одним из холестатических заболеваний которое, в конечном счете, приводят к дуктопении. *Lv T, Yu H, Han X, Wee A, Liu J, Li M, Xu J, Hu X, Li J, Duan W, Wang T, Jia J, Zhao X. Histopathological Features Predicting Long-term Clinical Outcomes in Patients with Vanishing Bile Duct Syndrome. J Clin Transl Hepatol. 2023 Oct 28;11(5):1161-1169. doi: 10.14218/JCTH.2022.00039. Epub 2023 Apr 4. PMID: 37577216; PMCID: PMC10412695.*

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 *Yu, Haitian MM<sup>\*</sup>; Lv, Tingting MD, PhD<sup>\*</sup>; Li, Shuxiang MD, PhD<sup>\*</sup>; Chen, Sha MD, PhD<sup>\*</sup>; Li, Min PhD<sup>\*</sup>; Liu, Jimin MD, PhD<sup>†</sup>; Duan, Weijia MD, PhD<sup>\*</sup>; Jia, Jidong MD, PhD<sup>\*</sup>; Zhao, Xinyan MD, PhD<sup>\*</sup> Clinicopathologic Features of a Rare and Underrecognized Variant of Early-stage Primary BiliaryCholangitis With Ductopenia *The American Journal of Surgical Pathology* 49(3):p 265-272, March 2025. | DOI: 10.1097/PAS.0000000000002343* Этот фенотип часто остается недооцененным. *Yu, Haitian MM<sup>\*</sup>; Lv, Tingting MD, PhD<sup>\*</sup>; Li, Shuxiang MD, PhD<sup>\*</sup>; Chen, Sha MD, PhD<sup>\*</sup>; Li, Min PhD<sup>\*</sup>; Liu, Jimin MD, PhD<sup>†</sup>; Duan, Weijia MD, PhD<sup>\*</sup>; Jia, Jidong MD, PhD<sup>\*</sup>; Zhao, Xinyan MD, PhD<sup>\*</sup> Clinicopathologic Features of a Rare and Underrecognized Variant of Early-stage Primary Biliary Cholangitis With Ductopenia *The American Journal of Surgical Pathology* 49(3):p 265-272, March 2025. | DOI: 10.1097/PAS.0000000000002343* Тяжелую форму дуктопении, характеризующуюся прогрессирующей потерей или полным исчезновением внутрипечёночных желчных протоков при различных заболеваниях, в первую очередь ПБХ также называют синдромом исчезающих жёлчных протоков *Nakanuma Y, Tsuneyama K, Harada K. Pathology and pathogenesis of intrahepatic bile duct loss. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2001;8(4):303-315. doi:10.1007/s005340170002*

Ранний ПБХ с выраженной дуктопенией в КИ выявляется в 9-25 % случаях, *Hercun J, Nouredin M, Nouredin N, et al. Longitudinal assessment of bile duct loss in primary biliary cholangitis. Am J Gastroenterol. 2022;117:2075–2078.* **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** *Vleggaar FP, van Buuren HR, Zondervan PE, et al. Jaundice in non-cirrhotic primary biliary cirrhosis: the premature ductopenic variant. Gut. 2001;49:276–281.* **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** *Nakanuma Y, Hosono M, Mizuno Y, et al. Pathologic study of primary biliary cirrhosis of early histologic stages presenting cholestatic jaundice. Liver. 1988;8:319–324. \ \ \ Yu, Haitian MM<sup>\*</sup>; Lv, Tingting MD, PhD<sup>\*</sup>; Li, Shuxiang MD, PhD<sup>\*</sup>; Chen, Sha MD, PhD<sup>\*</sup>; Li, Min PhD<sup>\*</sup>; Liu, Jimin MD, PhD<sup>†</sup>; Duan, Weijia MD, PhD<sup>\*</sup>; Jia, Jidong MD, PhD<sup>\*</sup>; Zhao, Xinyan MD, PhD<sup>\*</sup> Clinicopathologic Features of a Rare and Underrecognized Variant of Early-stage Primary Biliary Cholangitis With Ductopenia *The American Journal of Surgical Pathology* 49(3):p 265-272, March 2025. | DOI: 10.1097/PAS.0000000000002343* но истинная распространенность неизвестна, так как биопсия печени обычно выполняется пациентам АМА-негативным, с нетипичными

проявлениями или плохим ответом на терапию Yu, Haitian MM<sup>\*</sup>; Lv, Tingting MD, PhD<sup>\*</sup>; Li, Shuxiang MD, PhD<sup>\*</sup>; Chen, Sha MD, PhD<sup>\*</sup>; Li, Min PhD<sup>\*</sup>; Liu, Jimin MD, PhD<sup>\*</sup>; Duan, Weijia MD, PhD<sup>\*</sup>; Jia, Jidong MD, PhD<sup>\*</sup>; Zhao, Xinyan MD, PhD<sup>\*</sup> Clinicopathologic Features of a Rare and Underrecognized Variant of Early-stage Primary Biliary Cholangitis With Ductopenia The American Journal of Surgical Pathology 49(3):p 265-272, March 2025. | DOI: 10.1097/PAS.0000000000002343

При раннем ПБХ с дуктопенией наблюдается более высокий уровень биохимических маркеров, часто он АМА-негативен, может протекать с желтухой на ранних стадиях. Yu, Haitian MM<sup>\*</sup>; Lv, Tingting MD, PhD<sup>\*</sup>; Li, Shuxiang MD, PhD<sup>\*</sup>; Chen, Sha MD, PhD<sup>\*</sup>; Li, Min PhD<sup>\*</sup>; Liu, Jimin MD, PhD<sup>\*</sup>; Duan, Weijia MD, PhD<sup>\*</sup>; Jia, Jidong MD, PhD<sup>\*</sup>; Zhao, Xinyan MD, PhD<sup>\*</sup> Clinicopathologic Features of a Rare and Underrecognized Variant of Early-stage Primary Biliary Cholangitis With Ductopenia The American Journal of Surgical Pathology 49(3):p 265-272, March 2025. | DOI: 10.1097/PAS.0000000000002343 Исходно высокий уровень общего холестерина считается маркером наличия дуктопении на ранней стадии ПБХ. Yu, Haitian MM<sup>\*</sup>; Lv, Tingting MD, PhD<sup>\*</sup>; Li, Shuxiang MD, PhD<sup>\*</sup>; Chen, Sha MD, PhD<sup>\*</sup>; Li, Min PhD<sup>\*</sup>; Liu, Jimin MD, PhD<sup>\*</sup>; Duan, Weijia MD, PhD<sup>\*</sup>; Jia, Jidong MD, PhD<sup>\*</sup>; Zhao, Xinyan MD, PhD<sup>\*</sup> Clinicopathologic Features of a Rare and Underrecognized Variant of Early-stage Primary Biliary Cholangitis With Ductopenia The American Journal of Surgical Pathology 49(3):p 265-272, March 2025. | Zheng L, Tian S, Yang C, et al. Hypercholesterolemia is associated with dysregulation of lipid metabolism and poor prognosis in primary biliary cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22:1265–1274.e19. Walker DI, Juran BD, Cheung AC, et al. High-resolution exposomics and metabolomics reveals specific associations in cholestatic liver diseases. Hepatol Commun. 2022;6:965–979. Выраженная дуктопения подтверждается патолого-анатомическим исследованием ткани печени. Гистологическая оценка по системе YNakanuma (см. приложение 5Г), 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 некрвоспалительной активностью.

Данный фенотип прогностически неблагоприятен. Наличие дуктопении, наряду с портальным и перипортальным фиброзом относится к ключевым признакам, характеризующими прогрессирование ПБХ, коррелирует с плохим ответом на терапию и негативным прогнозом для пациента. [Warnes T, Roberts S, Smith A, Haboubi N, McMahon RF. Liver biopsy in primary biliary cholangitis: is sinusoidal fibrosis the missing key? J Clin Pathol. 2019;72(10):669–676. doi: 10.1136/jclinpath-2019-205958.; 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. doi: 10.1111/jgh.14521. ; Kumagi T, Guindi M, Fischer SE, 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. doi: 10.1038/ajg.2010.216]. 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 2 лет. Lv T, Yu H, Han X, Wee A, Liu J, Li M, Xu J, Hu X, Li J, Duan W, Wang T, Jia J, Zhao X. Histopathological Features Predicting Long-term Clinical Outcomes in Patients with Vanishing Bile Duct Syndrome. J Clin Transl Hepatol. 2023 Oct 28;11(5):1161-1169. doi: 10.14218/JCTH.2022.00039. Epub 2023 Apr 4. PMID: 37577216; PMCID: PMC10412695.

Лечение при этом варианте ПБХ не разработано и проводится по стандартной схеме. Поскольку выраженная дуктопения является фактором риска плохого ответа на УДХК Yu, Haitian MM<sup>\*</sup>; Lv, Tingting MD, PhD<sup>\*</sup>; Li, Shuxiang MD, PhD<sup>\*</sup>; Chen, Sha MD, PhD<sup>\*</sup>; Li, Min PhD<sup>\*</sup>; Liu, Jimin MD, PhD<sup>\*</sup>; Duan, Weijia MD, PhD<sup>\*</sup>; Jia, Jidong MD, PhD<sup>\*</sup>; Zhao, Xinyan MD, PhD<sup>\*</sup> Clinicopathologic Features of a Rare and Underrecognized Variant of Early-stage Primary Biliary Cholangitis With Ductopenia The American Journal of Surgical Pathology 49(3):p 265-272, March 2025. | DOI:

10.1097/PAS.0000000000002343, предполагается, что раннее добавление препаратов 2-ой линии может улучшить прогноз Yu, Haitian MD, PhD\*; Lv, Tingting MD, PhD\*; Li, Shuxiang MD, PhD\*; Chen, Sha MD, PhD\*; Li, Min MD, PhD\*; Liu, Jimin MD, PhD\*; Duan, Weijia MD, PhD\*; Jia, Jidong MD, PhD\*; Zhao, Xinyan MD, PhD\* Clinico-pathologic Features of a Rare and Underrecognized Variant of Early-stage Primary Biliary Cholangitis With Ductopenia The American Journal of Surgical Pathology 49(3):p 265-272, March 2025. | DOI: 10.1097/PAS.0000000000002343.

#### **3.1.4.4. Лечение ПБХ на стадии цирроза печени**

Лечебные подходы к ведению пациента с ПБХ при выявлении ЦП и его осложнений основываются на соответствующих КР «Цирроз и фиброз печени». [КР МЗРФ Цирроз и фиброз печени. 2025 г?]. 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.**

John BV, Khakoo NS, Schwartz KB, Aitchenson G, Levy C, Dahman B, Deng Y, Goldberg DS, Martin P, Kaplan DE, Taddei TH. Ursodeoxycholic Acid Response Is Associated With Reduced Mortality in Primary Biliary Cholangitis With Compensated Cirrhosis. Am J Gastroenterol. 2021 Sep 1;116(9):1913-1923. doi: 10.14309/ajg.0000000000001280. PMID: 33989225; PMCID: PMC8410631. **Ошибка!**

**Недопустимый объект гиперссылки.** Hofer BS, Burghart L, Halilbasic E, Simbrunner B, Petrenko O, Mandorfer M, Stattermayer AF, Trauner M, Reiberger T. Evaluation of potential hepatic recompensation criteria in patients with PBC and decompensated cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther. 2024 Apr;59(8):962-972. doi: 10.1111/apt.17908. Epub 2024 Feb 26. PMID: 38409879.

**Уровень убедительности рекомендаций В (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 John BV, Khakoo NS, Schwartz KB, Aitchenson G, Levy C, Dahman B, Deng Y, Goldberg DS, Martin P, Kaplan DE, Taddei TH. Ursodeoxycholic Acid Response Is Associated With Reduced Mortality in Primary Biliary Cholangitis With Compensated Cirrhosis. Am J Gastroenterol. 2021 Sep 1;116(9):1913-1923. doi: 10.14309/ajg.0000000000001280. PMID: 33989225; PMCID: PMC8410631. Согласно инструкции по применению УДХК, ее назначение на стадии декомпенсированного ЦП, как и при выраженной печеночной недостаточности, противопоказано. При лечении пациентов на поздних стадиях ПБХ крайне редко отмечались случаи декомпенсации ЦП, с частичным обратным развитием после отмены. После прекращения терапии отмечалось частичное обратное развитие проявлений декомпенсации. Инструкция УДХК ГРЛС Предполагается, что в этих случаях тяжелая дуктопение обуславливает усиление желтухи на фоне УДХК [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 гастроэнтерология, no. 3, 2012, pp. 90-95.; инструкция по применению УДХК].

В то же время в КИ, включавшем 42 пациента с ПБХ с декомпенсированным ЦП и лечение УДХК в течение 1 года показана возможность рекомпенсации у 41,7% и 9,5% пациентов с ответом на УДХК и без него, соответственно. Hofer BS, Burghart L, Halilbasic E, Simbrunner B, Petrenko O, Mandorfer M, Stättermayer AF, Trauner M, Reiberger T. Evaluation of potential hepatic recompensation criteria in patients with PBC and decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2024 Apr;59(8):962-972. doi: 10.1111/apt.17908. Epub 2024 Feb 26. PMID: 38409879.

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**

Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2020 Feb 25;15(1):1–2. doi: 10.1002/cld.874. PMID: 32041951. **Ошибка!**

**Недопустимый объект гиперссылки.** You H, Ma X, Efe C, Wang G, Jeong SH, Abe K, Duan W, Chen S, Kong Y, Zhang D, Wei L, Wang FS, Lin HC, Yang JM, Tanwandee T, Gani RA, Payawal DA, Sharma BC, Hou J, Yokosuka O, Dokmeci AK, Crawford D, Kao JH, Piratvisuth T, Suh DJ, Lesmana LA, Sollano J, Lau G, Sarin SK, Omata M, Tanaka A, Jia J. APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Hepatol Int.* 2022 Feb;16(1):1-23. doi: 10.1007/s12072-021-10276-6. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35119627; PMID: PMC8843914.

### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)**

**Не рекомендуется у пациентов с ПБХ и декомпенсированным ЦП, а также с компенсированным ЦП и признаками портальной гипертензии проводить терапию ОБХК для предотвращения декомпенсации и неблагоприятных исходов**

Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2020 Feb 25;15(1):1–2. doi: 10.1002/cld.874. PMID: 32041951. **Ошибка!**

**Недопустимый объект гиперссылки.** You H, Ma X, Efe C, Wang G, Jeong SH, Abe K, Duan W, Chen S, Kong Y, Zhang D, Wei L, Wang FS, Lin HC, Yang JM, Tanwandee T, Gani RA, Payawal DA, Sharma BC, Hou J, Yokosuka O, Dokmeci AK, Crawford D, Kao JH, Piratvisuth T, Suh DJ, Lesmana LA, Sollano J, Lau G, Sarin SK, Omata M, Tanaka A, Jia J. APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Hepatol Int.* 2022 Feb;16(1):1-23. doi: 10.1007/s12072-021-10276-6. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35119627; PMID: PMC8843914.

### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарии.** В настоящее время #фибрата и ОБХК противопоказаны при декомпенсированном ЦП. Yu, Haitian MM<sup>\*</sup>; Lv, Tingting MD, PhD<sup>\*</sup>; Li, Shuxiang MD, PhD<sup>\*</sup>; Chen, Sha MD, PhD<sup>\*</sup>; Li, Min PhD<sup>\*</sup>; Liu, Jimin MD, PhD<sup>\*</sup>; Duan, Weijia MD, PhD<sup>\*</sup>; Jia, Jidong MD, PhD<sup>\*</sup>; Zhao, Xinyan MD, PhD<sup>\*</sup>. Clinicopathologic Features of a Rare and Underrecognized Variant of Early-stage Primary Biliary Cholangitis With Ductopenia. *The American Journal of Surgical Pathology* 49(3):p 265-272, March 2025. | DOI: 10.1097/PAS.0000000000002343; Trivella J, John BV, Levy C. Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment. *Hepatol Commun.* 2023 Jun 2;7(6):e0179. doi: 10.1097/HC9.000000000000179. PMID: 37267215; PMID: PMC10241503.

[Horwich BH, Han H. Diagnosis and Treatment of Primary Biliary Cholangitis: A Patient-Friendly Summary of the 2018 AASLD Practice Guidance. Clin Liver Dis \(Hoboken\). 2021 Sep 13;18\(5\):255-259. doi: 10.1002/cld.1158. PMID: 34840728; PMID: PMC860569\]](#) Так, имеются серии наблюдений показывающие повышенный риск декомпенсации ЦП

исмертности на фоне применения ОБХК [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 Feb 21;15(3):79. doi: 10.3390/jpm15030079. PMID: 40137395; PMCID: PMC11943117]. ОБХК противопоказана пациентам с ЦП с классом по Чайлд-Пью В или С, а также пациентам с ЦП класса А при наличии любых признаков портальной гипертензии. [Eaton JE, Vuppalanchi R, Reddy R, Sathapathy S, Ali B, Kamath PS. Liver injury in patients with cholestatic liver disease treated with obeticholic acid. *Hepatology.* 2020;71:1511–4. ; John BV, 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;5:1426–36. ;Lindor KD, Bowlus CL, 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;75:1012–3. ; You H, Ma X, Efe C, Wang G, Jeong SH, Abe K, Duan W, Chen S, Kong Y, Zhang D, Wei L, Wang FS, Lin HC, Yang JM, Tanwandee T, Gani RA, Payawal DA, Sharma BC, Hou J, Yokosuka O, Dokmeci AK, Crawford D, Kao JH, Piratvisuth T, Suh DJ, Lesmana LA, Sollano J, Lau G, Sarin SK, Omata M, Tanaka A, Jia J. APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Hepatol Int.* 2022 Feb;16(1):1-23. doi: 10.1007/s12072-021-10276-6. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35119627; PMCID: PMC8843914.; Trivella J, John BV, Levy C. Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment. *Hepatol Commun.* 2023 Jun 2;7(6):e0179. doi: 10.1097/HCP.000000000000179. PMID: 37267215; PMCID: PMC10241503; Horwich BH, Han H. Diagnosis and Treatment of Primary Biliary Cholangitis: A Patient-Friendly Summary of the 2018 AASLD Practice Guidance. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2021 Sep 13;18(5):255-259. doi: 10.1002/cld.1158. PMID: 34840728; PMCID: PMC8605692; Lindor KD, Bowlus CL, 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;75:1012–1013] Элафибранор и селаделпар также пока не рекомендованы пациентам сдекомпенсированным ЦП, хотя предварительные данные свидетельствуют об их безопасности при ЦП [Lindor KD, Bowlus CL, 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;75:1012–1013; Levy, Cynthia; Bowlus, Christopher L. Primary biliary cholangitis: Personalizing second-line therapies. *Hepatology* ( ).10.1097/HEP.0000000000001166, November 12, 2024. | DOI: 10.1097/HEP.0000000000001166; Trivella J, John BV, Levy C. Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment. *Hepatol Commun.* 2023 Jun 2;7(6):e0179. doi: 10.1097/HCP.000000000000179. PMID: 37267215; PMCID: PMC10241503

**Рекомендуется пациентам с ПБХ в стадии ЦП и печеночной энцефалопатией назначать лечение орнитином\*\* и/или лактулозой\*\* для уменьшения их клинических проявлений.**

Poo JL, Góngora J, Sánchez-Avila F, Aguilar-Castillo S, García-Ramos G, Fernández-Zertuche M, Rodríguez-Fragoso L, Uribe M. Efficacy of oral L-ornithine-L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. Results of a randomized, lactulose-controlled study. *Ann Hepatol.* 2006 Oct-Dec;5(4):281-8. PMID: 17151582

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).**

**Комментарии.** В РКИ, включавших пациентов с ПБХ, была показана сходная эффективность орнитина\*\* и лактулозы\*\* в лечении ПЭ, с более выраженными побочными эффектами при приеме лактулозы\*\*. Poo JL, Góngora J, Sánchez-Avila F, Aguilar-Castillo S, García-Ramos G, Fernández-Zertuche M, Rodríguez-Fragoso L, Uribe M. Efficacy of oral L-ornithine-L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. Results of a randomized, lactulose-controlled study. *Ann Hepatol.* 2006 Oct-Dec;5(4):281-8. PMID: 17151582 Дозы и показания к назначению препаратов для лечения ПЭ регламентируются КР “Цирроз и фиброз печени.”

**Рекомендуется пациентам с ПБХ и декомпенсированным ЦП проводить регулярное длительное лечение высокодозным раствором альбумина человека\*\* для повышения выживаемости**

*Tan AC, Mulder CJ. Increased survival in advanced primary biliary cirrhosis patients with regular albumin infusions? Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999 Aug;11(8):927-30. doi: 10.1097/00042737-199908000-00021. PMID: 10514130.*

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 4).**

**Комментарии.** Регулярные инфузии альбумина повышают выживаемость пациентов с декомпенсированным ЦП *Romanelli RG, La Villa G, Barletta G, Vizzutti F, Lanini F, Arena U, Boddi V, Tarquini R, Pantaleo P, Gentilini P, Laffi G. Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial. World J Gastroenterol. 2006 Mar 7;12(9):1403-7. doi: 10.3748/wjg.v12.i9.1403. PMID: 16552809; PMCID: PMC4124318*, в том числе при ПБХ *Tan AC, Mulder CJ. Increased survival in advanced primary biliary cirrhosis patients with regular albumin infusions? Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999 Aug;11(8):927-30. doi: 10.1097/00042737-199908000-00021. PMID: 10514130.* Назначение высокодозного раствора альбумина человека\*\* регламентируется КР «Фиброз и Цирроз печени» (40 г 2 раза в неделю на протяжении первых 2 недель, затем 40 г 1 раз в неделю в амбулаторных условиях пациентам с декомпенсированным ЦП на протяжении не менее 3 месяцев).

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

### **3.1.3.4 Лечение вариантного синдрома ПБХ и АИГ**

**Рекомендовано при вариантном синдроме ПБХ и АИГ назначать лечение в соответствии с доминирующим морфологическим паттерном с учетом клинических данных для достижения ответа на терапию.**

*Boberg, K. M. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue / K. M. Boberg, R. W. Chapman, G. M. Hirschfield [et al.] on behalf of the International Autoimmune Hepatitis Group // J. Hepatol. 2011. Vol. 54, No 2. P. 374–385* **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** *Freedman BL, Danford CJ, 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. doi:10.3390/jcm9051449IF: 3.0 Q1*

**Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)**

**Комментарии.** Малая распространенность вариантных форм ПБХ затрудняет проведение крупных рандомизированных исследований терапии заболеваний. Схемы лечения зачастую подбираются эмпирически и включают ГКС, тиопурины, УДХК и их комбинации [*Boberg, K. M. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue / K. M. Boberg, R. W.*

Chapman, G. M. Hirschfield [et al.] on behalf of the International Autoimmune Hepatitis Group // *J. Hepatol.* — 2011. — Vol. 54, № 2. — P. 374–385.]. Международная группа по изучению АИГ (IAIHG, 2011) рекомендовала выбирать терапевтическую тактику по преобладающему морфологическому паттерну [Boberg, K. M. *Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue* / K. M. Boberg, R. W. Chapman, G. M. Hirschfield [et al.] on behalf of the International Autoimmune Hepatitis Group // *J. Hepatol.* — 2011. — Vol. 54, № 2. — P. 374–385.]. Данная концепция основана на гипотезе об отдельных заболеваниях со смешанными атипичными клиническими признаками в рамках вариантных синдромов, а не о сопутствующих болезнях. [Lohse AW, zum Buschenfelde KH, Franz B, Kanzler S, Gerken G, Dienes HP. *Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals.* *Hepatology* 1999;29:1078-1084.].

**Рекомендовано пациентам, которые соответствуют критериям О. Chazouilleres с соавт. (“Парижским критериям”) ПБХ/АИГ, назначать УДХК\*\* в дозе 13-15 мг/кг в комбинации с ИСТ с целью достижения ответа на лечение**

[Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montebault S, Rosmorduc O, Poupon R. *Primary biliary cirrhosis–autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy.* *Hepatology* 1998;28:296-301. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** [Freedman, B. L. *Treatment of Overlap Syndromes in Autoimmune Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis.* / B. L. Freedman, Ch. J. Danford, V. Patwardhan, A. Bonder // *J Clin Med.* 135 - 2020. – Vol. 9(5). **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** [Kuiper EM, Zondervan PE, van Buuren HR. *Paris criteria are effective in diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome.* *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:530-534.]. [Stoelinga AEC, Biewenga M, Drenth JPH, Verhelst X, van der Meer AJP, de Boer YS, Bouma G, de Vries ES, Verdonk RC, van der Berg AP, Brouwer JT, Vanwollegem T, Lammers W, Beuers U, Sarasqueta AF, Verheij J, Roskams T, Crobach S, Tushuizen ME, van Hoek B; Dutch Autoimmune Hepatitis Study Group. *Diagnostic criteria and long-term outcomes in AIH-PBC variant syndrome under combination therapy.* *JHEP Rep.* 2024 Jun 14;6(7):101088. doi: 10.1016/j.jhepr.2024.101088.].

**Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)**

**Комментарии.** Терапия УДХК в стандартных для ПБХ дозах показана пациентам с преобладающими морфологическими признаками ПБХ [European Association for the Study of the Liver (EASL). *EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis* // *Journal of Hepatology.* – 2017. - Vol. 67. – P. 145–172]. В исследовании данной группы пациентов отмечался биохимический ответ на терапию УДХК [Joshi S, Cauch-Dudek K, Wanless IR, Lindor KD, Jorgensen R, Batts K, et al. *Primary biliary cirrhosis with additional features of autoimmune hepatitis: response to therapy with ursodeoxycholic acid.* *Hepatology* 2002;35:409-413.].

Остается дискуссионным вопрос о необходимости дополнительного назначения УДХК к иммуносупрессивной терапии (ИСТ) пациентам с преобладающим морфологическим паттерном АИГ без лабораторных признаков холестаза, но с серологическими и гистологическими признаками ПБХ. Учитывая относительную редкость развития нежелательных явлений, а также возможные отдаленные благоприятные эффекты терапии, вероятно, назначение УДХК показано всем пациентам, которые соответствуют Парижским критериям ПБХ, особенно молодым больным, у которых в будущем существует потенциальный риск развития дуктопении и билиарного цирроза [EASL *Clinical Practice Guidelines. The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis* European Association for the Study of the Liver / EASL Clinical Practice Guidelines // *Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 j 145–172].

На сегодняшний день нет достаточных убедительных данных об эффективности при ПБХ/АИГ обетихоловой кислоты, агонистов PPAR, фибратов, использующихся в качестве терапии 2-ой линии классического варианта ПБХ, однако они используются по аналогии с классической формой ПБХ в качестве терапии 2-ой линии в случае отсутствия ответа на терапию УДХК [Stoelinga AEC, Biewenga M, Drenth JPH, Verhelst X, van der Meer AJP, de Boer YS, Bouma G, de Vries ES, Verdonk RC, van der Berg AP, Brouwer JT, Vanwolleghem T, Lammers W, Beuers U, Sarasqueta AF, Verheij J, Roskams T, Crobach S, Tushuizen ME, van Hoek B; Dutch Autoimmune Hepatitis Study Group. Diagnostic criteria and long-term outcomes in AIH-PBC variant syndrome under combination therapy. *JHEP Rep.* 2024 Jun 14;6(7):101088. doi: 10.1016/j.jhepr.2024.101088.; Gomez E., Garcia Buey L., Molina E., Casado M., Conde L., Berenguer M., Jorquera F., Simón M.-A., Oliveira A., Hernández-Guerra 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;53:519–530. doi: 10.1111/apt.16181.].

Вопросы целесообразности и критериях для назначения иммуносупрессивной терапии, а также ее влияния на прогноз пациентов с вариантным синдромом ПБХ и АИГ остаются предметом обсуждения. 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 [Dutch Autoimmune Hepatitis Study Group. Diagnostic criteria and long-term outcomes in AIH-PBC variant syndrome under combination therapy. *JHEP Rep.* 2024 Jun 14;6(7):101088. doi: 10.1016/j.jhepr.2024.101088]. Пациентам с тяжелым «пограничным» гепатитом показано назначение ИСТ [Dutch Autoimmune Hepatitis Study Group. Diagnostic criteria and long-term outcomes in AIH-PBC variant syndrome under combination therapy. *JHEP Rep.* 2024 Jun 14;6(7):101088. doi: 10.1016/j.jhepr.2024.101088; Heurgue A, Vitry F, Diebold MD, Yaziji N, Bernard-Chabert B, Pennaforte JL, 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;31:17–25; Chazouilleres 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;44:400–406; Rust C, Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol* 2008;14:3368–3373]. При умеренно тяжелом «пограничном» гепатите возможно назначение ИСТ сразу после постановки диагноза [Heurgue A, Vitry F, Diebold MD, Yaziji N, Bernard-Chabert B, Pennaforte JL, 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;31:17–25; Chazouilleres 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;44:400–406; Rust C, Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol* 2008;14:3368–3373]. Комбинированная терапия ГК (преднизон или преднизолон 30 мг/сутки с постепенным снижением в течение 4 недель до 10 мг/сутки) и УДХК (13-15 мг/кг/сутки) превосходила по эффективности в достижении биохимического ответа монотерапию ГКС и УДХК у пациентов, соответствующих «Парижским критериям» [Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montebault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis–autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296-301.]. В ретроспективном исследовании, включавшем 90 пациентов с ПБХ/АИГ, чаще наблюдался биохимический ответ в группе больных, получавшие комбинированную терапию УДХК (13–15 мг/кг/сутки) и ИСТ (преднизолон 30–60 мг/сутки, а также в сочетании с азатиоприном 50–150 мг/сутки) в сравнении с монотерапией УДХК. [M. Graf, C. M Lange, M. M Langer et al. Primary Biliary Cholangitis (PBC)-Autoimmune Hepatitis (AIH) Variant Syndrome: Clinical Features, Response to Therapy and Long-Term Outcome *J Clin Med.* 2023 Nov

11;12(22):7047. doi: 10.3390/jcm12227047 ] Кроме того, у пациентов с ПБХ с признаками АИГ, получавших комбинированную терапию отмечалось улучшение лабораторных маркеров, показателей фиброза печени и 10-летнего прогноза по выживаемости без трансплантации [Kuiper EM, Zondervan PE, van Buuren HR. Paris criteria are effective in diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:530-534.].

Однако в крупном многоцентровом исследовании, включавшем 88 пациентов, 30 из которых в качестве терапии первой линии получали УДХК, 58 — комбинацию УДХК и иммуносупрессивной терапии (ГК± азатиоприн), у больных с умеренным «пограничным» гепатитом эффективность обеих схем в отношении биохимического ответа была сопоставимой (80 %), тогда как у больных с тяжелым «пограничным» гепатитом эффективность монотерапии УДХК была значимо ниже (14% и 71 %, соответственно) [Ozaskan E, Efe C, Heurgue-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;12:863–869.]. В связи с этим при умеренной активности «пограничного» гепатита, вероятно, допустима альтернативная схема: монотерапия УДХК с решением вопроса о назначении иммуносупрессивной терапии через 3 месяца при недостаточном биохимическом ответе [European Association for the Study of the Liver (EASL). *EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis* // *Journal of Hepatology*. – 2017. - Vol. 67. – P. 145–172]. *The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with autoimmune hepatitis*. / *The Asian Pacific Association for the Study of the Liver // Hepatology International*. - Vol. 15, - P. 223–257, (2021)

Компонент иммуносупрессивной терапии при ПБХ\АИГ подбирается согласно принципам лечения, изложенным в КР по АИГ [ссылка]. В литературных источниках имеются сведения об использовании в схемах лечения ПБХ\АИГ в качестве компонента ИСТ преднизолона\*\*, метилпреднизолона#, будесонида, азатиоприна\*\* и других тиопуринов#, ММФ#, такролимуса#, циклоспорина# [Stoelinga AEC, Biewenga M, Drenth JPH, Verhelst X, van der Meer AJP, de Boer YS, Bouma G, de Vries ES, Verdonk RC, van der Berg AP, Brouwer JT, Vanwolleghem T, Lammers W, Beuers U, Sarasqueta AF, Verheij J, Roskams T, Crobach S, Tushuizen ME, vanHoek B; Dutch Autoimmune Hepatitis Study Group. Diagnostic criteria and long-term outcomes in AIH-PBC variant syndrome under combination therapy. *JHEP Rep*. 2024 Jun 14;6(7):101088. doi: 10.1016/j.jhepr.2024.101088.].

### **3.1.3.5 Иммуноопосредованные заболевания, ассоциированные с первичным билиарным холангитом**

**Рекомендуется назначать терапию пациентам с ПБХ и коморбидными иммуноопосредованными заболеваниями совместно с соответствующими специалистами (ревматологом, эндокринологом, дерматологом, офтальмологом) с обязательным контролем функции печени и учетом возможной гепатотоксичности применяемых препаратов.**

Chen S, Li MQ, Duan WJ, Li BE, Li SX, Lv TT, Ma L, Jia JD. Concomitant extrahepatic autoimmune diseases do not compromise the long-term outcomes of primary biliary cholangitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2022 Dec;21(6):577-582. doi: 10.1016/j.hbpd.2022.05.009. Epub 2022 May 24. PMID: 35668014.

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии.** Наблюдение за 247 пациентами с ПБХ и коморбидными иммуноопосредованными заболеваниями, в том числе, синдромом Шегрена (СШ), системной склеродермией (СС), ревматоидным артритом (РА) и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы показало, что сопутствующие внепеченочные аутоиммунные заболевания часто встречаются у пациентов с ПБХ, но не влияют на долгосрочные результаты лечения ПБХ. Chen S, Li MQ, Duan WJ, Li BE, Li SX, Lv TT, Ma L, Jia JD. Concomitant extrahepatic autoimmune diseases do not compromise the long-term outcomes of primary biliary cholangitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2022 Dec;21(6):577-582. doi: 10.1016/j.hbpd.2022.05.009. Epub 2022 May 24. PMID: 35668014.

Распространённость и клиническая значимость внепечёночных аутоиммунных заболеваний не оценивались в большой когорте 1554 пациентов с ПБХ из 20 международных центров. Efe, M Torgutalp, I Henriksson, F Alalkim, E Lytyayak, H Trivedi, et al.

*Extrahepatic autoimmune diseases in primary biliary cholangitis: prevalence and significance for clinical presentation and disease outcome*  
*J Gastroenterol Hepatol*, 36 (2021), pp. 936-942

Эффективность стандартных базисных противовоспалительных препаратов, таргетных синтетических средств, глюкокортикоидов 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) в рамках мультидисциплинарного подхода в соответствии с установленными принципами терапии и действующими клиническими рекомендациями по данным нозологиям.

Применение потенциально гепатотоксичных препаратов (метотрексат, лефлуномид, азатиоприн, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа) у пациентов с ПБХ и сопутствующими ревматическими заболеваниями не является абсолютно противопоказанным, но требует тщательной оценки соотношения польза/риск и строгого мониторинга функции печени. Решение о назначении данных препаратов должно приниматься совместно ревматологом и 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 ПГ**

## **Рекомендуется у пациентов с ПБХ проводить лечение портальной гипертензии и ее осложнений в соответствии с клиническими рекомендациями «Цирроз и фиброз печени».**

КР Цирроз и Фиброз печени \\\ Tsugawa K, Hashizume M, Migou S, Kishihara F, Kawanaka H, Tomikawa M, Tanoue K, Sugimachi K. Endoscopic ligation of oesophageal varices compared with injection sclerotherapy in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000 Oct;12(10):1111-5. doi: 10.1097/00042737-200012100-00007. PMID: 11057456. \\\ de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022 Apr;76(4):959-974. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.022. Epub 2021 Dec 30. Erratum in: *J Hepatol.* 2022 Jul;77(1):271. doi: 10.1016/j.jhep.2022.03.024. PMID: 35120736; PMCID: PMC11090185. \\\ ONG YR, YIN XC, ZHANG W, et al. Efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in treatment of primary biliary cholangitis with portal hypertension[J]. *J Clin Hepatol,* 2023, 39(2): 333-338. DOI: [10.3969/j.issn.1001-5256.2023.02.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2023.02.012)

### **Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)**

**Комментарии.** Портальная гипертензия (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 печеночной энцефалопатии. ПГ является основной причиной декомпенсации ЦП.

. [Yasuko Iwakiri, Jonel Trebicka, Portal hypertension in cirrhosis: Pathophysiological mechanisms and therapy, *JHEP Reports, Volume 3, Issue 4, 2021, 100316; J. Trebicka, T. Reiberger, W. Laleman. Gut-liver Axis links portal hypertension to acute-on-chronic liver failure. *Visc Med, 34 (2018), pp. 270-275; Turco L, Garcia-Tsao G. Portal Hypertension: Pathogenesis and Diagnosis. *Clin Liver Dis. 2019 Nov;23(4):573-587. doi: 10.1016/j.cld.2019.07.007. PMID: 31563212.]***

Как уже отмечалось выше, для пациентов с ПБХ характерно развитие и прогрессирование ПГ (в том числе с развитием варикозных вен пищевода) до формирования цирротической трансформации печени, что связывают с развитием пресинусоидальной портальной гипертензии. 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 и связана . [Warnes TW, Roberts SA, Smith A, Cope VM, Vales P, Haboubi NY, McMahon RF. Portal hypertension in primary biliary cholangitis: prevalence, natural history and histological correlates. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Dec 1;33(12):1595-1602. doi: 10.1097/MEG.0000000000002033. PMID: 33323761.]

При этом определение градиента давления в печеночной вене может недооценивать распространенность и тяжесть ПГ у пациентов с ПБХ. [de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022 Apr;76(4):959-974. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.022. Epub 2021 Dec 30. Erratum in: *J Hepatol.* 2022 Jul;77(1):271. doi: 10.1016/j.jhep.2022.03.024. PMID: 35120736; PMCID: PMC11090185.] 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.). [Warnes TW, Roberts SA, Smith A, Cope VM, Vales P, Haboubi NY, McMahon RF. Portal hypertension in primary biliary cholangitis: prevalence, natural history and histological correlates. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Dec 1;33(12):1595-1602. doi: 10.1097/MEG.0000000000002033. PMID: 33323761.] В другом ретроспективном исследовании у 24,2% была выявлена ПГ на доцирротической стадии. [Hu YF, Li SX, Liu HL, Du ZX, Wang SS, Chen MY, Wang L, Xiong QF, Zhong YD, Liu DX, Yang YF. Precirrhotic Primary Biliary Cholangitis with Portal Hypertension: Bile Duct Injury Correlate. *Gut Liver.* 2024 Sep 15;18(5):867-876. doi: 10.5009/gnl230468. Epub 2024 Apr 16. PMID:

38623061; PMID: PMC11391138]. Выживаемость без ТП у пациентов с ПБХ на ранней гистологической стадии с клинически значимой ПГ значительно ниже, чем без нее. При этом наиболее значимым неблагоприятным прогностическим фактором является спленомегалия на ранних стадиях ПБХ. Zhang Y, Lai H, Chen J, Lai R, Lin X, Lin S, Liu B, Lin Q, Wang B, Zheng Q. Clinically significant portal hypertension in patients with primary biliary cholangitis: Clinicopathological features and prognostic value. *Ann Hepatol*. 2025 Jan-Jun;30(1):101577. doi: 10.1016/j.aohp.2024.101577. Epub 2024 Sep 12. PMID: 39276989. Описано развитие рецидивирующих кровотечений из ВРВ пищевода у пациента с ПБХ в отсутствие ЦП, которые в конечном итоге привели к необходимости выполнения операции трансюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (TIPS). [Malkani KV, Jesudian AB, Luo JJ, Schonfeld EA. Noncirrhotic portal hypertension in primary biliary cholangitis with coexisting CREST syndrome. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2023 May;47(5):102114. doi: 10.1016/j.clinre.2023.102114. Epub 2023 Mar 24. PMID: 36967074.]

Имеются данные о том, что раннее начало терапии УДХК\*\* может замедлить развитие варикозного расширения вен пищевода у пациентов с ПБХ. [Kawata K, Joshita S, Shimoda S, Yamashita Y, Yamashita M, Kitsugi K, Takatori S, Ohta K, Ito J, Shimoyama S, Noritake H, Suda T, Harada K. The ursodeoxycholic acid response score predicts pathological features in primary biliary cholangitis. *Hepatol Res*. 2021 Jan;51(1):80-89. doi: 10.1111/hepr.13584. Epub 2020 Dec 12. PMID: 33080094.; Huet PM, 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 Nov;135(5):1552-60. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.019. Epub 2008 Jul 23. PMID: 18722374. Hu YF, Li SX, Liu HL, Du ZX, Wang SS, Chen MY, Wang L, Xiong QF, Zhong YD, Liu DX, Yang YF. Precirrhotic Primary Biliary Cholangitis with Portal Hypertension: Bile Duct Injury Correlate. *Gut Liver*. 2024 Sep 15;18(5):867-876. doi: 10.5009/gnl230468. Epub 2024 Apr 16. PMID: 38623061; PMID: PMC11391138.]

Хирургические аспекты лечения осложнений ПГ, таких как резистентный асцит, рецидивирующее кровотечение из варикозных вен пищевода подробно рассматриваются в действующих клинических рекомендациях «Цирроз и фиброз печени». [КР МЗРФ Цирроз и фиброз печени. 2025 г]. Особенности в лечении пациентов с ПБХ, по сравнению с другими видами ЦП, не имеется de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022 Apr;76(4):959-974. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.022. Epub 2021 Dec 30. Erratum in: *J Hepatol*. 2022 Jul;77(1):271. doi: 10.1016/j.jhep.2022.03.024. PMID: 35120736; PMID: PMC11090185.

Проведение эндоскопического лечения варикозного расширения вен у пациентов с ПБХ и осложнениями ПГ в отсутствие цирроза увеличивает продолжительность жизни без трансплантации печени [Younossi, Zobair M. MD, MPH, FACP, AGAF, FAASLD<sup>1</sup>; Bernstein, David MD<sup>2</sup>; Shiffman, Mitchell L. MD<sup>3</sup>; Kwo, Paul MD<sup>4</sup>; Kim, W. Ray MD<sup>5</sup>; Kowdley, Kris V. MD<sup>6</sup>; Jacobson, Ira M. MD<sup>7</sup>. *Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis. The American Journal of Gastroenterology* 114(1):p 48-63, January 2019. | DOI: 10.1038/s41395-018-0390-3] У пациентов с ЦП прогностического класса В и С по Чайльд-Пью с варикозным расширением вен высокого риска комбинация перорального карведилола и эндоскопического лигирования вен пищевода для первичной профилактики варикозного кровотечения более эффективна, чем любая из этих терапий по отдельности. [Tevethia HV, Pande A, Vijayaraghavan R, Kumar G, Sarin SK. 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 Oct 7;73(11):1844-1853. doi: 10.1136/gutjnl-2023-331181. PMID: 39067870; You H, Ma X, Efe C, Wang G, Jeong SH, Abe K, Duan W, Chen S, Kong Y, Zhang D, Wei L, Wang FS, Lin HC, Yang JM, Tanwandee T, Gani RA, Payawal DA, Sharma BC, Hou J, Yokosuka O, Dokmeci AK, Crawford D, Kao JH, Piratvisuth T, Suh DJ, Lesmana LA, Sollano J, Lau G, Sarin SK, Omata M, Tanaka

A, Jia J. APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Hepato Int.* 2022 Feb;16(1):1-23. doi: 10.1007/s12072-021-10276-6. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35119627; PMCID: PMC8843914.]

Трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование (TIPS) – метод, позволяющий улучшить качество жизни пациента с резистентным асцитом и рецидивирующими кровотечениями из варикозных вен пищевода и желудка, который не только снижает риск повторных кровотечений, но и повышает выживаемость в целом. [Albillos A., Banares R., Gonzalez M., Catalina M.V., Molinero L.M. A metaanalysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt vs. paracentesis for refractory ascites. *J Hepatol* 2005; 43: 990-996; 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: 2704-2714.; 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: 290-299; J.C. Garcia-Pagán, S. Saffo, M. Mandorfer, G. Garcia-Tsao. Where does TIPS fit in the management of patients with cirrhosis? *JHEP Reports Innov Hepatol*, 2 (2020), Article 100122, 10.1016/j.jhepr.2020.100122; [de Franchis, Roberto et al. “Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension.” *Journal of hepatology* vol. 76,4 (2022): 959-974. doi:10.1016/j.jhep.2021.12.022; Manuel Mendizabal, Guilherme Grossi Lopes Cançado, Agustín Albillos, Evolving portal hypertension through Baveno VII recommendations, *Annals of Hepatology, Volume 29, Issue 1, 2024, 101180*; ¶Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, Patanwala I, Pereira SP, Thain C, Thorburn D, Tiniakos D, Walmsley M, Webster G, Jones DEJ. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut*. 2018 Sep;67(9):1568-1594. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315259. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29593060; PMCID: PMC6109281.]

Ретроспективное КИ показало, что TIPS в лечении ПГ при ПБХ так же эффективно, как при ЦП вирусной этиологии. [TONG YR, YIN XC, ZHANG W, et al. Efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in treatment of primary biliary cholangitis with portal hypertension[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(2): 333-338. DOI: [10.3969/j.issn.1001-5256.2023.02.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2023.02.012)]

### **3.2.1. Трансплантация печени**

Трансплантация печени (ТП) при ПБХ выполняется с целью лечения декомпенсированного цирроза; ГЦР, а также если некоторые симптомы и осложнения самого заболевания не поддаются контролю с помощью лекарственной терапии. Chascsa DMH, Lindor KD. Emerging therapies for PBC. *J Gastroenterol*. 2020 Mar;55(3):261-272. doi: 10.1007/s00535-020-01664-0. PMID: 31970467; PMCID: PMC7026299 При ПБХ 1- и 5-летняя выживаемость пациентов после ТП составляет 93–94% и 82–90% соответственно, а показатели выживаемости трансплантата составляют от 85 до 86% в течение 1 года и от 81 до 82% в течение 5 лет и являются одними из самых высоких по сравнению с другими показаниями к ТП. R. Kashyap, S. Safadjou, R. Chen et al. Living donor and deceased donor liver transplantation for autoimmune and cholestatic liver diseases: an analysis of the UNOS database, *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2010 vol. 14, 9, pp. 1362–1369.

**Рекомендуется рассмотреть выполнение ТП у пациентов с декомпенсированным ЦП, вызванным ПБХ, для предотвращения летального исхода.**

Levy C., Primary Biliary Cholangitis Guidance Update: Implications for Liver Transplantation. *Liver Transpl*, 2018. 24(11): p. 1508-1511. //Lindor K.D., Bowler C.L., Boyer J., et al., Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 2019. 69(1): p. 394-419. //European Association for the Study of The L., EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*, 2017. 67(1): p. 145-172. //Martin E.F., Liver Transplantation for Primary Biliary Cholangitis. *Clinics in liver disease*, 2022. 26(4): p. 765-781. //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> //R. Kashyap, S. Safadjou, R. Chen et al. Living donor and deceased donor

*liver transplantation for autoimmune and cholestatic liver diseases: an analysis of the UNOS database, Journal of Gastrointestinal Surgery, 2010 vol. 14, 9, pp. 1362–1369.*

## **Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарии.** В 1980-х годах ПБХ был основным показанием к ТП, но появление терапии УДХК улучшило течение заболевания и выживаемость. Поэтому количество пациентов с ПБХ с декомпенсированным ЦП, которым требуется ТП, резко снизилось за последние десятилетия. *Khungar V. and Goldberg D.S., Liver Transplantation for Cholestatic Liver Diseases in Adults. Clinics in liver disease, 2016. 20(1): p. 191-203. J. Lee, A. Belanger, J. T. Doucette, C. Stanca, S. Friedman, and N. Bach, "Transplantation trends in primary biliary cirrhosis," Clinical Gastroenterology and Hepatology, vol. 5, no. 11, pp. 1313–1315, 2007. 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. 22;2022:7831165. doi: 10.1155/2022/7831165. PMID: 35910038; PMCID: PMC9337972. Ильинский И.М., Цирульников 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>*

Декомпенсация ЦП и потребность в ТП в основном возникает у пациентов, не отвечающих на базисную терапию или при позднем выявлении заболевания. *Carbone M, Mells GF, Pells G, Dawwas MF, Newton JL, Heneghan MA, et al; UK PBC Consortium; Sandford RN, Alexander GJ, Jones DE. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid. Gastroenterology. 2013 Mar;144(3):560-569.e7; quiz e13-4. doi: 10.1053/j.gastro.2012.12.005. Epub 2012 Dec 12. PMID: 23246637. Aguilar MT, Carey EJ. Current Status of Liver Transplantation for Primary Biliary Cholangitis. Clin Liver Dis. 2018 Aug;22(3):613-624. doi: 10.1016/j.cld.2018.03.011. PMID: 30259857. Harms M.H., Lammers W.J., Thorburn D., 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): p. 254-264. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** R. Kashyap, S. Safadjou, R. Chen et al. Living donor and deceased donor liver transplantation for autoimmune and cholestatic liver diseases: an analysis of the UNOS database, Journal of Gastrointestinal Surgery, 2010 vol. 14, 9, pp. 1362–1369*

**Рекомендуется у пациентов с ПБХ и декомпенсированным ЦП проводить оценку по шкале MELD-Na и при значении 15 баллов и более направлять в центр трансплантации для внесения в Лист ожидания ТП с целью предотвращения летального исхода**

*Zhou K, Dodge JL, Xu E, Emamaullee J, Kahn JA. Excess liver transplant waitlist mortality for patients with primary biliary cholangitis under MELD-Na allocation. Clin Transplant. 2022 Feb;36(2):e14527. doi: 10.1111/ctr.14527. Epub 2021 Nov 16. PMID: 34731515. Levy C., Primary Biliary Cholangitis Guidance Update: Implications for Liver Transplantation. Liver Transpl, 2018. 24(11): p. 1508-1511. Lindor K.D., Bowlus C.L., Boyer J., et al., Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology, 2019. 69(1): p. 394-419. European Association for the Study of The L., EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol, 2017. 67(1): p. 145-172. Martin E.F., Liver Transplantation for Primary Biliary Cholangitis. Clinics in liver disease, 2022. 26(4): p. 765-781. Goyes D, Barba R, Medina-Morales E, Saberi B, Patwardhan V, Bonder A. Waitlist mortality in patients with autoimmune liver diseases. Ann Hepatol. 2022 Nov-Dec;27(6):100742. doi: 10.1016/j.aohp.2022.100742. Mijic M, Saric I, Delija B, Lalovac M, Sobocan N, Radetic E, Martincevic D, Filipcevic Kanizaj T. Pretransplant Evaluation and Liver Transplantation Outcome in PBC Patients. Can J Gastroenterol Hepatol. 2022 Jul 22;2022:7831165. doi: 10.1155/2022/7831165. PMID: 35910038; PMCID: PMC9337972. Mottershead M, Neuberger J. Transplantation in autoimmune liver diseases. World J Gastroenterol. 2008 7;14(21):3388-95. doi: 10.3748/wjg.14.3388. PMID: 18528936; PMCID: PMC2716593. Lindor K.D., Bowlus C.L., Boyer J., et al., Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology, 2019. 69(1): p. 394-419. European Association for the Study of The L., EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol, 2017. 67(1): p. 145-172.*

**Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)**

**Комментарии.** Прогностический класс ЦП по Чайлд-Пью и шкала MELD (и ее модификации), используются повсеместно для определения приоритетов в листе ожидания [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;124:91–96.]. MELD позволяет прогнозировать 3-месячную летальность у пациентов с терминальными заболеваниями печени [Habib S, Berk B, Chang CC, Demetris AJ, Fontes P, Dvorchik I, et al. MELD and prediction of post-liver transplantation survival. *Liver Transpl* 2006;12: 440–447.]. В настоящее время приоритет отдается шкале MELD-Na [Machicao VI. Model for End-Stage Liver Disease-Sodium Score: The Evolution in the Prioritization of Liver Transplantation. *Clin Liver Dis.* 2017 May;21(2):275-287. doi: 10.1016/j.cld.2016.12.014].

Шкала MELD-Na основана на определении логарифмической зависимостей содержания креатинина, билирубина, МНО и натрия в сыворотке крови (см. Приложение). Она позволяет уточнить краткосрочный прогноз летального исхода и оценить необходимость направления в центр трансплантации. Существуют электронные 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 гендерные особенности) и более точно определять прогноз. Lim J, Kim JH, Lee A, Han JW, Lee SK, Yang H, et al. Predicting Mortality and Cirrhosis-Related Complications with MELD3.0: A Multicenter Cohort Analysis. *Gut Liver.* 2025 May 15;19(3):427-437. doi: 10.5009/gnl240584. Epub 2025 Apr 11. PMID: 40211907; PMCID: PMC12070204.

В то же время в крупном исследовании показано, что оценка по шкале MELD-Na недооценивает риск смерти в листе ожидания для пациентов с ПБХ по сравнению с другими заболеваниями. Zhou K, Dodge JL, Xu E, Emamaullee J, Kahn JA. Excess liver transplant waitlist mortality for patients with primary biliary cholangitis under MELD-Na allocation. *Clin Transplant.* 2022 Feb;36(2):e14527. doi: 10.1111/ctr.14527. Epub 2021 Nov 16. PMID: 34731515. Показатель MELD не учитывает влияния на прогноз для жизни таких осложнений ЦП, как резистентный асцит, рецидивирующие гастроинтестинальные кровотечения, энцефалопатия, наличие злокачественного новообразования печени. Смертность больных ПБХ в Листе ожидания выше по сравнению с другими заболеваниями печени. Singal A.K., Fang X., Kaif M., et al., Primary biliary cirrhosis has high wait-list mortality among patients listed for liver transplantation. *Transpl Int*, 2017. **30**(5): p. 454-462.

Поэтому могут быть использованы дополнительно различные системы коррекции баллов MELD, определяемые локальными рекомендациями трансплантационного центра 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 22;2022:7831165. doi: 10.1155/2022/7831165. PMID: 35910038; PMCID: PMC9337972

Goldberg DS, Olthoff KM. Standardizing MELD Exceptions: Current Challenges and Future Directions. *Curr Transplant Rep.* 2014. 1;1(4):232-237. doi: 10.1007/s40472-014-0027-4. Еще в XX веке для пациентов с ПБХ была разработана модель выживаемости Мейо (включает возраст, билирубин, альбумин, протромбиновое время, наличие отеков и прием диуретиков) и диуретиков) Он-лайн калькулятор: [www.mayoclinic.org/medical-professionals/transplant-medicine/calculators/the-updated-natural-](http://www.mayoclinic.org/medical-professionals/transplant-medicine/calculators/the-updated-natural-)

[history-model-for-primary-biliary-cholangitis/itt-20434724](#) Она может быть использована ДОПОЛНИТЕЛЬНО. Jacob DA, Bahra M, Schmidt SC, Schumacher G, Weimann A, Neuhaus P, Neumann UP. 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. PMID: 18806733.

. 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 Jul 22;2022:7831165. doi: 10.1155/2022/7831165. PMID: 35910038; PMCID: PMC9337972.

Grambsch PM, Dickson ER, Wiesner RH, Langworthy A. Application of the Mayo primary biliary cirrhosis survival model to Mayo liver transplant patients. *Mayo Clin Proc*. 1989 Jun;64(6):699-704. doi: 10.1016/s0025-6196(12)65350-6. PMID: 2664365.

Текущие критерии внесения в Лист ожидания ТП для больных ПБХ основаны на оценке MELD-Na  $\geq 15$ , уровне сывороточного билирубина  $\geq 6$  мг/дл ( $\geq 102,6$  мкмоль/л) или показатель по шкале Мейо  $\geq 7,8$ . Lindor K.D., Bowlus C.L., Boyer J., et al., *Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases*. *Hepatology*, 2019. 69(1): p. 394-419. **Ошибка!**

**Недопустимый объект гиперссылки.** *European Association for the Study of The L., EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis*. *J Hepatol*, 2017. 67(1): p. 145-172. **Ошибка!**

**Недопустимый объект гиперссылки.** Khungar V. and Goldberg D.S., *Liver Transplantation for Cholestatic Liver Diseases in Adults*. *Clinics in liver disease*, 2016. 20(1): p. 191-203. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** Feng J., Xu J.M., Fu H.Y., et al., *Prognostic scores in primary biliary cholangitis patients with advanced disease*. *World journal of gastrointestinal surgery*, 2023. 15(8): p. 1774-1783.

**Рекомендуется направлять больных ПБХ с интенсивным и рефрактерным к терапии кожным зудом в трансплантологический Центр для внесения в Лист ожидания ТП с целью улучшения качества жизни.**

Levy C., *Primary Biliary Cholangitis Guidance Update: Implications for Liver Transplantation*. *Liver Transpl*, 2018. 24(11): p. 1508-1511. //Lindor K.D., Bowlus C.L., Boyer J., et al., *Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases*. *Hepatology*, 2019. 69(1): p. 394-419. //European Association for the Study of The L., *EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis*. *J Hepatol*, 2017. 67(1): p. 145-172. //Martin E.F., *Liver Transplantation for Primary Biliary Cholangitis*. *Clinics in liver disease*, 2022. 26(4): p. 765-781.

**Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)**

**Комментарии.** Дополнительным, хотя и редким, показанием является рефрактерный кожный зуд, не поддающийся медикаментозному лечению. Levy C., *Primary Biliary Cholangitis Guidance Update: Implications for Liver Transplantation*. *Liver Transpl*, 2018. 24(11): p. 1508-1511. 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. Но в этом случае следует руководствоваться КР «Рак печени (гепатоцеллюлярный) ([cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/1\\_4](http://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/1_4))

**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.**

*Mijic M, Saric I, Delija B, Lalovac M, Sobocan N, Radetic E, Martincevic D, Filipec Kanizaj T. Pretransplant Evaluation and Liver Transplantation Outcome in PBC Patients. Can J Gastroenterol Hepatol. 2022 Jul 22;2022:7831165. doi: 10.1155/2022/7831165. PMID: 35910038; PMCID: PMC9337972.*

**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 *Mijic M, Saric I, Delija B, Lalovac M, Sobocan N, Radetic E, Martincevic D, Filipec Kanizaj T. Pretransplant Evaluation and Liver Transplantation Outcome in PBC Patients. Can J Gastroenterol Hepatol. 2022 Jul 22;2022:7831165. doi: 10.1155/2022/7831165. PMID: 35910038; PMCID: PMC9337972.* 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 месяцев после ТП и 20% до 40% случаев переломов в первый год после ТП. Поэтому профилактика и лечение остеопороза до и после ТП являются обязательными в общем ведении ПБХ *Mijic M, Saric I, Delija B, Lalovac M, Sobocan N, Radetic E, Martincevic D, Filipec Kanizaj T. Pretransplant Evaluation and Liver Transplantation Outcome in PBC Patients. Can J Gastroenterol Hepatol. 2022 Jul 22;2022:7831165. doi: 10.1155/2022/7831165. PMID: 35910038; PMCID: PMC9337972.* // //C. J. Danford, H. D. Trivedi, K. Papamichael, E. B. Tapper, and A. Bonder, "Osteoporosis in primary biliary cholangitis," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 24, no. 31, pp. 3513–3520, 2018. // //M. M. Guichelaar, M. Malinchoc, J. D. Sibonga, B. L. Clarke, and J. E. Hay, "Bone histomorphometric changes after liver transplantation for chronic cholestatic liver disease," *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 18, no. 12, pp. 2190–2199, 2003. // //K. Bjørø, B. Brandsæter, K. Wiencke et al., "Secondary osteoporosis in liver transplant recipients: a longitudinal study in patients with and without cholestatic liver disease," *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol. 38, no. 3, pp. 320–327, 2003. Липидоснижающая терапия (статины) должна быть индивидуализирована на основе оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний и сопутствующих заболеваний *M. I. Wah-Suarez, C. J. Danford, V. R. Patwardhan, Z. G. Jiang, and A. Bonder, "Hyperlipidaemia in primary biliary cholangitis: treatment, safety and efficacy," Frontline Gastroenterology*, vol. 10, no. 4, pp. 401–408, 2019 **Ошибка!**

**Недопустимый объект гиперссылки.** *W. J. Cash, S. O'Neill, M. E. O'Donnell et al., "Randomized controlled trial assessing the effect of simvastatin in primary biliary cirrhosis," Liver International*, vol. 33, no. 8, pp. 1166–1174, 2013. **Ошибка!**

**Недопустимый объект гиперссылки.** *M. A. Rajab and M. M. Kaplan, "Statins in primary biliary cirrhosis: are they safe?" Digestive Diseases and Sciences*, vol. 55, no. 7, pp. 2086–2088, 2010.

Подробно диагностика и лечение осложнений ПБХ и ассоциированных заболеваний описаны в Разделах 2-4 данных КР.

**Рекомендуется у пациентов с ПБХ после ТП выявлять возвратный ПБХ для своевременного назначения лечения на основании следующих признаков: клинический и лабораторный холестаз, повышение сывороточного иммуноглобулина М, данные патолого-анатомического исследования ткани печени**

**Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** Weldemichael M.Y., Zhang D., and Lin J., *Histopathological Evaluation of Recurrent Primary Biliary Cholangitis after Liver Transplantation. Journal of Clinical and Translational Pathology*, 2022. 2(3): p. 91-99. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** Сюткин В.Е., Салиенко А.А., Олисов О.Д., et al., *Возврат аутоиммунных болезней после трансплантации печени. Трансплантология*, 2022. 14(4): p. 421-431. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** Neuberger J., *Recurrent primary biliary cirrhosis. Liver Transpl*, 2003. 9(6): p. 539-546.

## Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 4)

**Комментарии.** Возврат ПБХ определяется как повторное возникновение заболевания в трансплантате печени. Neuberger J., Portmann B., Macdougall B.R., et al., *Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. N Engl J Med*, 1982. 306(1): p. 1-4. Medina-Morales E., Ismail M., Barba Bernal R., et al., *Two Decades of Liver Transplants for Primary Biliary Cholangitis: A Comparative Study of Living Donors vs. Deceased Donor Liver Transplantations. Journal of clinical medicine*, 2023. 12(20). **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** Сюткин В.Е., Салиенко А.А., Олисов О.Д., et al., *Возврат аутоиммунных болезней после трансплантации печени. Трансплантология*, 2022. 14(4): p. 421-431. Термин «возврат» обусловлен тем, что понятий ремиссия и рецидив для ПБХ не существует Сюткин В.Е., Салиенко А.А., Олисов О.Д., et al., *Возврат аутоиммунных болезней после трансплантации печени. Трансплантология*, 2022. 14(4): p. 421-431.

По данным зарубежных источников частота возврата ПБХ составляет от 21 до 37% через 10 лет и примерно 40% через 15 лет после ТП. Aguilar M.T. and Carey E.J., *Current Status of Liver Transplantation for Primary Biliary Cholangitis. Clinics in liver disease*, 2018. 22(3): p. 613-624. В российском КИ, включавшем 50 реципиентов трансплантата печени, частота выявления ПБХ в течение 5-ти лет наблюдения составила 10%. Сюткин В.Е., Салиенко А.А., Олисов О.Д., et al., *Возврат аутоиммунных болезней после трансплантации печени. Трансплантология*, 2022. 14(4): p. 421-431.

Среднее время от ТП до выявления возврата ПБХ составляет 3-5,5 лет. Nevens F., *PBC-transplantation and disease recurrence. Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2018. 34-35: p. 107-111. Возврат ПБХ может привести к ухудшению выживаемости трансплантатов и реципиентов, но частота потери трансплантата из-за возврата ПБХ низкая (1-5,4%). Montano-Loza A.J., Hansen B.E., Corpechot C., et al., *Factors Associated With Recurrence of Primary Biliary Cholangitis After Liver Transplantation and Effects on Graft and Patient Survival. Gastroenterology*, 2019. 156(1): p. 96-107 e101. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** Carrion A.F. and Bhamidimarri K.R., *Liver transplant for cholestatic liver diseases. Clinics in liver disease*, 2013. 17(2): p. 345-359. Среднее время от возврата ПБХ до декомпенсации или до потери трансплантата составляет 6-8 лет. Manousou P., Arvaniti V., Tsochatzis E., et al., *Primary biliary cirrhosis after liver transplantation: influence of immunosuppression and human leukocyte antigen locus disparity. Liver Transpl*, 2010. 16(1): p. 64-73. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** Rowe I.A., Webb K., Gunson B.K., et al., *The impact of disease recurrence on graft survival following liver transplantation: a single centre experience. Transpl Int*, 2008. 21(5): p. 459-465.

К факторам риска возврата ПБХ после ТП относят: молодой возраст реципиента - <50 лет при диагностике ПБХ или <60 лет при ТП Montano-Loza A.J., Hansen B.E., Corpechot C., et al., *Factors Associated With Recurrence of Primary Biliary Cholangitis After Liver Transplantation and Effects on Graft and Patient Survival. Gastroenterology*, 2019. 156(1): p. 96-107 e101. ; несоответствие пола донора и реципиента, а также короткое время операции; наличие у реципиента HLA-B60 и HLA-DR8.

Kogiso T., Egawa H., Teramukai S., et al., *Risk factors for recurrence of primary biliary cholangitis after liver transplantation in female patients: A Japanese multicenter retrospective study. Hepatology communications*, 2017. 1(5): p. 394-405.

Клинические проявления возвратного ПБХ менее специфичны, чем проявления ПБХ в родной печени. Слабость\утомляемость и зуд наблюдаются примерно у 10% пациентов с возвратом ПБХ. Carbone M., Mells G.F., Alexander G.J., et al., Calcineurin inhibitors and the IL12A locus influence risk of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Am J Transplant*, 2013. 13(4): p. 1110-1111.

Диагностика возврата ПБХ сложна и 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 АМА остается повышенным после ТП у большинства пациентов, а корреляция между содержанием АМА в сыворотке и возвратным ПБХ несущественна. Manousou P., Arvaniti V., Tsochatzis E., et al., Primary biliary cirrhosis after liver transplantation: influence of immunosuppression and human leukocyte antigen locus disparity. *Liver Transpl*, 2010. 16(1): p. 64-73. Напротив, сывороточное содержание IgM при возврате ПБХ повышено по сравнению с пациентами без него, поэтому определение IgM может использоваться для выделения подгруппы реципиентов, которым показана диагностическая биопсия печени Neuberger, J. Recurrent primary biliary cirrhosis. *Liver Transplantation* 9(6):p 539-546, June 2003. | DOI: 10.1053/jlts.2003.50096 . Характерная для ПБХ дуктопения после ТП не является патогномичным признаком, поскольку может встречаться при других болезнях трансплантата Inomata Y, Tanaka K. Pathogenesis and treatment of bile duct loss after liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2001;8(4):316-22. doi: 10.1007/s005340170003. PMID: 11521176. Гистологическими признаками возврата ПБХ являются: 1) лимфоплазмочитарный инфильтрат в портальных трактах; 2) лимфоидные скопления; 3) эпителиоидные гранулемы; 4) повреждение желчных протоков. Hubscher S.G., Elias E., Buckels J.A., et al., Primary biliary cirrhosis. Histological evidence of disease recurrence after liver transplantation. *J Hepatol*, 1993. 18(2): p. 173-184. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** Weldemichael M.Y., Zhang D., and Lin J., Histopathological Evaluation of Recurrent Primary Biliary Cholangitis after Liver Transplantation. *Journal of Clinical and Translational Pathology*, 2022. 2(3): p. 91-99. J. Neuberger предложено усероопозитивных пациентов, перенесших ТП по поводу ПБХ считать возврат вероятным при наличии 2 гистологических признаков, а определенным – 3-х гистологических признаков Neuberger J., Recurrent primary biliary cirrhosis. *LiverTranspl*, 2003. 9(6): p. 539-546. Отечественные авторы предлагают определять возврат ПБХ на основании серологических (АМА-M2+, повышение IgM) и гистологических признаков и исключения других причин дисфункции трансплантата. И считать возврат вероятным при наличии всех серологических и 2 гистологических признаков, а определенным - при наличии всех 4 гистологических признаков [\Сюткин В.Е., Салиенко А.А., Олисов О.Д., et al., Возврат аутоиммунных болезней после трансплантации печени. Трансплантология, 2022. 14\(4\): p. 421-431.](#)

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 для определения тактики лечения.

*Weldemichael M.Y., Zhang D., and Lin J., Histopathological Evaluation of Recurrent Primary Biliary Cholangitis after Liver Transp*

## **Рекомендуется реципиентам, перенесшим ТП по поводу ПБХ, назначать УДХК для профилактики возврата ПБХ в трансплантате.**

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 Mar;53(3):309-317. doi: 10.1016/j.dld.2020.12.005. Epub 2020 Dec 28. PMID: 33380381 //Pedersen M.R., Greenan G., Arora S., et al., Ursodeoxycholic Acid Decreases Incidence of Primary Biliary Cholangitis and Biliary Complications After Liver Transplantation: A Meta-Analysis. *Liver Transpl.* 2021. 27(6): p. 866-875

### **Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарии.** В метаанализах показано, что профилактическое применение УДХК снижало частоту возврата ПБХ. 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 Mar;53(3):309-317. doi: 10.1016/j.dld.2020.12.005. Epub 2020 Dec 28. PMID: 33380381

*Pedersen M.R., Greenan G., Arora S., et al., Ursodeoxycholic Acid Decreases Incidence of Primary Biliary Cholangitis and Biliary Complications After Liver Transplantation: A Meta-Analysis. Liver Transpl, 2021. 27(6): p. 866-875*

В настоящее время убедительных доказательств влияния того или иного режима поддерживающей иммуносупрессивной терапии (ингибиторов кальциневрина, препаратов микофеноловой кислоты и азатиоприна, а также глюкокортикостероидов) на риск возврата ПБХ в трансплантате не достаточно. *Manousou P., Arvaniti V., Tsochatzis E., et al., Primary biliary cirrhosis after liver transplantation: influence of immunosuppression and human leukocyte antigen locus disparity. Liver Transpl, 2010. 16(1): p. 64-73. //Montano-Loza A.J., Hansen B.E., Corpechot C., et al., Factors Associated With Recurrence of Primary Biliary Cholangitis After Liver Transplantation and Effects on Graft and Patient Survival. Gastroenterology, 2019. 156(1): p. 96-107 e101. //Montano-Loza A.J., Ebadi M., and 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. //Neuberger J., Gunson B., Hubscher S., et al., Immunosuppression affects the rate of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. Liver Transpl, 2004. 10(4): p. 488-491. //Gautam M., Cheruvattath R., and Balan V., Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. Liver Transpl, 2006. 12(12): p. 1813-1824.*

По данным метаанализа применение такролимуса повышало риск возврата ПБХ 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 Mar;53(3):309-317. doi: 10.1016/j.dld.2020.12.005. Epub 2020 Dec 28. PMID: 33380381., В то же время более поздние крупные исследования не подтверждают влияния какого-либо из ингибиторов кальциневрина на возврат ПБХ *van Hooff MC, de Veer RC, Karam V, Adam R, Taimr P, Polak WG, Pashtoun H, Murad SD, Corpechot C, Mirza D, Heneghan M, Lodge P, Oniscu GC, Thorburn D, Allison M, Metselaar HJ, den Hoed CM, van der Meer AJ; European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). Type of calcineurin inhibitor and long-term outcomes following liver transplantation in patients with primary biliary cholangitis - an ELTR study. JHEP Rep. 2024 Apr 25;6(8):101100. doi: 10.1016/j.jhepr.2024.101100. PMID: 39045337; PMCID: PMC11263784. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** 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 Mar;25(3):583-593. doi: 10.1016/j.ajt.2024.10.010. Epub 2024 Oct 12. PMID: 39401668. Показано, что показано, применение микофенолатау пациентов с ПБХ после ТП было связано со снижением риска потери*

трансплантата и смерти, но не влияло на возврат заболевания . van Hooff MC, de Veer RC, Karam V, Adam R, Taimr P, Polak WG, Pashtoun H, Murad SD, Corpechot C, Mirza D, Heneghan M, Lodge P, Oniscu GC, Thorburn D, Allison M, Metselaar HJ, den Hoed CM, van der Meer AJ; European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). Type of calcineurin inhibitor and long-term outcomes following liver transplantation in patients with primary biliary cholangitis - an ELTR study. JHEP Rep. 2024 Apr 25;6(8):101100. doi: 10.1016/j.jhepr.2024.101100. PMID: 39045337; PMCID: PMC11263784.

**Рекомендуется пациентам с возвратным ПБХ после ТП назначать УДХК для его лечения.**

*J.E., Qian P., Lowell J.A., et al., Recurrent primary biliary cirrhosis: peritransplant factors and ursodeoxycholic acid treatment post-liver transplant. Liver Transpl. 2005. 11(10): p. 1252-1257. PMID: 16184542. PMCID: PMC16184542. Pedersen M. The Possible Effects of Ursodeoxycholic Acid on Recurrent Primary Biliary Cholangitis and Biliary Complications After Liver Transplant. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2021 Sep;17(9):439-442. PMID: 34602910; PMCID: PMC8475254. Charatchoenwithaya P, Pimentel S, Talwalkar JA, Enders FT, Lindor KD, Krom RA, Wiesner RH. Long-term survival and impact of ursodeoxycholic acid treatment for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. Liver Transpl. 2007 Sep;13(9):1236-45. doi: 10.1002/lt.21124. PMID: 17763401. Henson JB, King LY. 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. doi: 10.1016/j.cld.2023.07.009. PMID: 37945160; PMCID: PMC11033708.*

### **Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 3)**

**Комментарии.** Лечение возвратного ПБХ не разработано. Имеются небольшие исследования по лечению УДХК. Так, в работе, включавшей 52 пациентов с возвратом ПБХ, из которых 38 получали УДХК в том числе в низких дозах (средняя доза - 12 мг/кг/сут (диапазон 6,7–20 мг/кг/сут) получено биохимическое, но не гистологическое улучшение Charatchoenwithaya P, Pimentel S, Talwalkar JA, Enders FT, Lindor KD, Krom RA, Wiesner RH. Long-term survival and impact of ursodeoxycholic acid treatment for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. Liver Transpl. 2007 Sep;13(9):1236-45. doi: 10.1002/lt.21124. PMID: 17763401, В другом исследовании, включавшем 16 пациентов с возвратом ПБХ, получавших УДХК также отмечено позитивное влияние на активность ЩФ Guy JE, Qian P, Lowell JA, Peters MG. Recurrent primary biliary cirrhosis: peritransplant factors and ursodeoxycholic acid treatment post-liver transplant. Liver Transpl. 2005 Oct;11(10):1252-7. doi: 10.1002/lt.20511. PMID: 16184542; PMCID: PMC4050662. Проведение доказательных исследований затруднено тем, что многие пациенты после ТП превентивно получают УДХК.

Появились данные о применении препаратов 2-й линии (ОБХ, фибратов) для лечения возвратного ПБХ: они по-видимому, безопасны после ТП и приводят к снижению биохимических показателей.

*Nadir Abbas N Rebecca Mladenovic Ellina Lytyyak et al. O39 Second-line treatment in recurrent primary biliary cholangitis after liver transplantation: an international multicentre study July 2024 Gut 73(Suppl 1):A23-A23 DOI: 10.1136/gutjnl-2024-BSG.39 : BSG LIVE'24, 17-20 June 2024, ICC Birmingham*

Не существует рекомендаций по коррекции режимов иммуносупрессии при возврате ПБХ Henson JB, King LY. 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. doi: 10.1016/j.cld.2023.07.009. PMID: 37945160; PMCID: PMC11033708. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** Сюткин В.Е., Салиенко А.А., Олисов О.Д., Новрузбеков М.С. Возвратаutoиммунных болезней после трансплантации печени. Трансплантология. 2022;14(4):421-431.

<https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-4-421-431>

### **3.3 Иное лечение - экстракорпоральные методы**

**Рекомендуется у пациентов с ПБХ при интенсивном зуде или нарастании энцефалопатии, рефрактерным к терапии, рассмотреть проведение методов экстракорпоральной терапии для их коррекции.**

[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 May;37(5):743-747. doi: 10.1111/liv.13281. Epub 2016 Nov 17. PMID: 27778443]. [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 Aug;53(2):307-12. doi: 10.1016/j.jhep.2010.02.031. Epub 2010 May 7. PMID: 20580987]. [European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis.* *J Hepatol.* 2017 Jul;67(1):145-172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28427765]. [Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. *Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases.* *Hepatology.* 2019 Jan;69(1):394-419. doi: 10.1002/hep.30145. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30070375.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2).**

**Комментарии.** Рекомендации ряда гепатологических ассоциаций включают экстракорпоральную терапию в поэтапный подход к лечению рефрактерного к консервативной терапии холестатического зуда [Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. *Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases.* *Hepatology.* 2019 Jan;69(1):394-419. doi: 10.1002/hep.30145. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30070375. [European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis.](https://doi.org/10.1038/s41575-022-00687-7) *J Hepatol.* 2017 Jul;67(1):145-172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28427765. В том числе, указывают на эффективность экстракорпоральной терапии и рекомендации Американской ассоциации специалистов в области афереза [Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, Hofmann JC, Klingel R, Onwuemene OA, Patriquin CJ, Pham HP, Sanchez AP, Schneiderman J, Witt V, Zantek ND, Dunbar NM. *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 Apr;38(2):77-278. doi: 10.1002/jca.22043. PMID: 37017433].

Механизм, с помощью которого методики экстракорпоральной гемокоррекции уменьшает зуд, точно не известен. Патофизиология холестатического зуда сложна и также до конца не изучена. Наиболее убедительные данные свидетельствуют о том, что в патогенезе зуда при ПБХ принимают участие желчные кислоты и циркулирующий аутооксин (лизофосфолипаза D). Аутооксин гидролизует лизофосфатидилхолин в лизофосфатидную кислоту, которая воздействует на G-сопряженный рецептор (LPA5) клеток, передавая сигнал о зуде по соответствующим нервным волокнам в спинной и мозговой мозг. [Beuers U, Wolters F, Oude Elferink RPJ. *Mechanisms of pruritus in cholestasis: understanding and treating the itch.* *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023 Jan;20:26-36. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00687-7>. Epub 2022 Oct 28. PMID: 36307649.

[Kremer AE, van Dijk R, Leckie P, Schaap FG, Kuiper EM, Mettang T, Reiners KS, Raap U, van Buuren HR, van Erpecum KJ, Davies NA, Rust C, Engert A, Jalan R, Oude Elferink RP, Beuers U. *Serum autotoxin is increased in pruritus of cholestasis, but not of other origin, and responds to therapeutic interventions.* *Hepatology.* 2012 Oct;56(4):1391-400. doi: 10.1002/hep.25748. PMID: 22473838]

Эффективность экстракорпоральной терапии, по всей видимости, ассоциирована с элиминацией желчных кислоты аутооксина из системного кровообращения, подавляя процесс, вызывающий зуд [Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, Hofmann JC, Klingel R, Onwuemene OA, Patriquin CJ, Pham HP, Sanchez AP, Schneiderman J, Witt V, Zantek ND, Dunbar NM. *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 Apr;38(2):77-278. doi: 10.1002/jca.22043. PMID: 37017433].

Среди методик экстракорпоральной гемокоррекции, используемых для снижения зуда при холестазах, наиболее исследованными являются плазмообмен и альбуминовый диализ. Клиническая эффективность и безопасность плазмообмена известна более 40 лет и показана в ряде серий клинических случаев [Geerdink P, Snel P, van Berge Henegouwen GP, et al. Treatment of intractable pruritus in patients with cholestatic jaundice by plasmaexchange and plasma perfusion. *Neth J Med.* 1978;21(6):239–244.

Chkheidze R, Joseph R, Burner J, et al. Plasma exchange for the management of refractory pruritus of cholestasis: a report of three cases and review of literature. *J Clin Apher.* 2018;33:412-418.]. В наиболее крупном проспективном моноцентровом когортном исследовании плазмообмен показал эффективность в снижении зуда, уровня билирубина и активности трансаминаз, а также повышал качество жизни 17 пациентов с хроническим холестазом, рефрактерным к консервативной терапии, в том числе с ЦП, эффект сохранялся в течение 90 суток после проведения аферезной терапии [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 May;37(5):743-747. doi: 10.1111/liv.13281. Epub 2016 Nov 17. PMID: 27778443].

Важно, что плазмообмен был безопасен и эффективно снижал зуд в том числе у беременных женщин. (см. раздел 3.1.4.1 Беременность при ПБХ ). [Heerkens M, Dedden S, Scheepers H, et al. Effect of plasmapheresis on cholestatic pruritus and autotaxin activity during pregnancy. *Hepatology.* 2019 Jun;69:2707–2710. <https://doi.org/10.1002/hep.30496>. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30614557;PMCID: PMC6593664. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** 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;505–507.] (см. раздел

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. Также указано что предпочтительной средой замещения является изотонический 5% раствор альбумина человека [Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, Hofmann JC, Klingel R, Onwumene OA, Patriquin CJ, Pham HP, Sanchez AP, Schneiderman J, Witt V, Zantek ND, Dunbar NM. 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 Apr;38(2):77-278. doi: 10.1002/jca.22043. PMID: 37017433.]. Показанием для введения свежезамороженной плазмы в период проведения курса ПО может быть высокий риск развитием геморрагического синдрома на фоне снижения уровня фибриногена в плазме крови пациента менее 1 г/л. [Chkheidze R, Joseph R, Burner J, et al. Plasma exchange for the management of refractory pruritus of cholestasis: a report of three cases and review of literature. *J Clin Apher.* 2018;33:412-418.]

Моноцентровое когортное исследование на 13 пациентах ПБХ с зудом и хронической слабостью\утомляемостью показало клиническую эффективность ПО в уменьшении зуда, и слабости\утомляемости [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 Feb 26;131(2):205-207. doi: 10.20452/pamw.15690. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33236867].

В рекомендациях зарубежных гепатологических ассоциаций указывается на потенциальную эффективность при ПБХ методов альбуминового диализа, таких как 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)

[Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2019 Jan;69(1):394-419. doi: 10.1002/hep.30145. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30070375.

European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis*. *J Hepatol*. 2017 Jul;67(1):145-172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28427765.

Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, Patanwala I, Pereira SP, Thain C, Thorburn D, Tiniakos D, Walmsley M, Webster G, Jones DEJ. *The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis*].

Альбуминовый диализ, в отличие от плазмообмена, который неизбирательно удаляет всю плазму, включая антитела, гормоны, использует комбинацию диализной методики с возможностью удаления водорастворимых токсинов (таких как аммиак, мочевины, гамма-аминомасляной кислоты, активные формы кислорода), с сорбционными методами на основе угольных сорбентов и ионно-обменных смол для удаления альбумин-связанных молекулярных структур (билирубин, желчные кислоты, ароматические аминокислоты, индолы, меркаптаны, оксид азота, простагландины и другие) [La Manna G, Donati G. *Coupled Plasma Filtration Adsorption: A Multipurpose Extracorporeal Detoxification Therapy*. *Blood Purif*. 2018;46(3):228-238. doi: 10.1159/000490234. Epub 2018 Jul 4. PMID: 29972825.

Rifai K, Hafer C, Rosenau J, et al. *Treatment of severe refractory pruritus with fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus)*. *Scand J Gastroenterol*. 2006 Oct;41 [Internet]. [cited 2023 Oct 13]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16990208/>.

Несколько когортных моноцентровых исследований показали клиническую эффективность MARS терапии. В наиболее крупное из них было включено 20 пациентов с хроническими холестатическими заболеваниями печени и отторжением печеночного трансплантата (из них 10 пациентов с ПБХ). Альбуминовый диализ снизил статистически значимо зуд у 75% пациентов с рефрактерностью к консервативной терапии при проведении 2 последовательных процедур в среднем с суммарной длительностью 15 часов, причем на фоне значимого снижения более чем на 50% уровня желчных кислот. 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 [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 Mar;35(6):696-704. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.04994.x. Epub 2012 Jan 20. PMID: 22260552.

Ряд работ, исследовавших влияние на зуд и утомляемость гемоперфузии и плазмоперфузии через сорбционные колонки на небольших группах показали снижение их после экстракорпоральной терапии по оценочным шкалам вместе со снижением уровней желчных кислот. [Kittanamongkolchai W, El-Zoghby ZM, Eileen Hay J, Wiesner RH, Kamath PS, LaRusso NF, Watt KD, Cramer CH, Leung N. *Charcoal hemoperfusion in the treatment of medically refractory pruritus in cholestatic liver disease*. *Hepatol Int*. 2017 Jul;11(4):384-389. doi: 10.1007/s12072-016-9775-9. Epub 2016 Dec 8. PMID: 27933591. //Puls T, Denk GU, Parhofer KG, Beuers U. *Plasma separation and anion adsorption transiently relieve intractable pruritus in primary biliary cirrhosis*. *J Hepatol*. 2006;45 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.08.008>].

В том числе альбуминовый диализ является эффективным в снижении энцефалопатии на фоне тяжелой печеночной дисфункции. Так по данным 2-х крупных метаанализов выявлено статистически значимое снижение выраженности энцефалопатии (OR= 0.67-0.71) при применении различных систем поддержки печени, включающих методы плазмообмена, гемоперфузии и альбуминового диализа [Liu JP, Gluud LL, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for liver failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;2004(1):CD003628. doi: 10.1002/14651858.CD003628.pub2. PMID: 14974025; PMCID: PMC6991941. //Alshamsi F, Alshammari K, Belley-Cote E, Dionne J, Albrahim T, Albudoor B, Ismail M, Al-Judaibi B, Baw B, Subramanian RM, Steadman R, Galusca D, Huang DT, Nanchal R, Al Quraini M, Yuan Y, Alhazzani W; GUIDE Group. Extracorporeal liver support in patients with liver failure: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med.* 2020 Jan;46(1):1-16. doi: 10.1007/s00134-019-05783-y. Epub 2019 Oct 7. PMID: 31588983].

Одной из проблем ассоциированной с ПБХ, является холемическая нефропатия, которая вероятно вызвана прямым токсическим эффектом желчных кислот на тубулярный эпителий канальцев [Jamshaid MB, Iqbal P, Shahzad A, et al. Acute renal failure due to bile cast nephropathy: an overlooked cause of kidney injury. *Cureus.* 2020;12:e9724. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** Tinti F, Umbro I, D'Alessandro M, Lai S, Merli M, Noce A, Di Daniele N, Mazzaferro S, Mitterhofer AP. Cholemic Nephropathy as Cause of Acute and Chronic Kidney Disease. Update on an Under-Diagnosed Disease. *Life (Basel).* 2021 Nov 6;11(11):1200. doi: 10.3390/life11111200. PMID: 34833076; PMCID: PMC8620937.

**Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** Somagutta MR, Jain MS, Pormento MKL, Pendyala SK, Bathula NR, Jarapala N, Mahadevaiah A, Sasidharan N, Gad MA, Mahmutaj G, Hange N. Bile Cast Nephropathy: A Comprehensive Review. *Cureus.* 2022 Mar 29;14(3):e23606. doi:10.7759/cureus.23606. PMID: 35505725; PMCID: PMC9053373] Для терапии данной нефропатии альбуминовый диализ потенциально может быть применен [Sens F, Bacchetta J, Rabeyrin M, Juillard L. Efficacy of extracorporeal albumin dialysis for acute kidney injury due to cholestatic jaundice nephrotoxicity. *BMJ Case Rep.* 2016 Jul 7;2016:bcr2015213257. doi: 10.1136/bcr-2015-213257. PMID: 27389722; PMCID: PMC4957002]. Однако, данный подход требует больших качественных исследований.

Перспективно применение селективных методик плазмофильтрации и плазмодиофильтрации для лечения зуда, слабости/утомляемости и печеночной энцефалопатии при ПБХ. В крупном когортном многоцентровом отечественном исследовании у пациентов с острой и острой на хроническую печеночной недостаточностью данные методики показали свою равную эффективность альбуминовому диализу в снижении уровня аммиака, билирубина, желчных кислот, аминотрансфераз, мочевины и креатинина, что значимо улучшало состояние пациентов по шкале MELD при более низких затратах на проведение процедур [Соколов А.А., Рей С.И., Александрова И.В., Попов А.В., Гендель Л.Л., Губанова С.Н., Марченкова Л.В., Судаков М.В. Сравнение эффектов селективной плазмофильтрации, плазмодиофильтрации 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>].

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

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

## **4. Профилактика, диспансерное наблюдение, реабилитация**

### **4.1 Наблюдение**

**Рекомендуется у пациентов с ПБХ выполнять регулярный осмотр врача-гастроэнтеролога и контроль лабораторных показателей активности заболевания и безопасности лечения, включающий анализы крови клинический и биохимический общетерапевтический для оценки ответа на терапию, выявления признаков прогрессирования заболевания (1 раз в 3-6 месяцев)¶**

*[Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2019 Jan;69(1):394-419. doi: 10.1002/hep.30145. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30070375.]¶[EASL 2018.]¶*

**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 [Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2019 Jan;69(1):394-419. doi: 10.1002/hep.30145. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30070375.]. Для пациентов на ранних стадиях, без выраженных симптомов, отвечающих на терапию достаточно осмотра 1 раз в 6 месяцев, пациентам на поздних стадиях заболевания, с выраженной симптоматикой требуется осмотр 1 раз в 3 месяца, при выраженной симптоматике, появлении новых жалоб или симптомов, необходимости подбора терапии сроки визита к врачу могут быть сокращены в зависимости от клинической ситуации.

Из лабораторных показателей требуется мониторинг клинического анализа крови, и анализа крови биохимического (общетерапевтического) крови. Исследуемые параметры биохимического (общетерапевтического) анализа крови должны обязательно включать АЛТ, АСТ, общий билирубин, ЩФ, альбумин [EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol 2017;67:145-172. Они могут быть дополнены другими показателями (креатинин, глюкоза, МНО, креатинкиназа, липидограмма) 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 и улучшения прогноза.**

Leoni MC, Amelung L, Lieveld FI, van den Brink J, de Bruijne J, Arends JE, van Erpecum CP, van Erpecum KJ. Adherence to ursodeoxycholic acid therapy in patients with cholestatic and autoimmune liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2019 Feb;43(1):37-44. doi: 10.1016/j.clinre.2018.08.006. Epub 2018 Sep 13. PMID: 30219692. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.**[Efe, C. Tascilar, K. Henriksson, I. Validation of risk scoring systems in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cholangitis *Am J Gastroenterol.* 2019; 114:1101-1108] **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** [Leoni, M.C. Amelung, L. Lieveld, F.I. Adherence to ursodeoxycholic acid therapy in patients with cholestatic and autoimmune liver disease *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2019; 43:37-44].¶

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 4).**

**Комментарии:** Показано, что прием УДХК в дозе менее 13 мг/кг массы тела/сут связан с большей частотой отсутствия ответа на лечение, потребностью в ТП и смертностью [Harms, M.H. van Buuren, H.R. Corpechot, C. Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis *J Hepatol.* 2019; 71:357-365; Angulo, P. Dickson, E.R. Therneau, T.M. Comparison of three doses of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a randomized trial *J Hepatol.* 1999; 30:830-835]. В реальной клинической практике у каждого четвертого пациента с ПБХ зарегистрирована терапия недостаточными дозами УДХК [Efe, C. Tascilar, K. Henriksson, I. Validation of risk scoring systems in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cholangitis *Am J Gastroenterol.* 2019; 114:1101-1108]. В отдельных случаях недостаточность доз может быть связана с изменением массы тела пациента.¶В целом, пациенты с ПБХ демонстрируют хорошую приверженность к терапии. В проспективном открытом КИ, изучавшем приверженность к терапии УДХК при аутоиммунных заболеваниях печени (32% с ПБХ), только у 11% пациентов выявлена низкая приверженность к лечению. Leoni MC, Amelung L, Lieveld FI, van den Brink J, de Bruijne J, Arends JE, van Erpecum CP, van Erpecum KJ. Adherence to ursodeoxycholic acid therapy in patients with cholestatic and autoimmune liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2019 Feb;43(1):37-44. doi: 10.1016/j.clinre.2018.08.006. Epub 2018 Sep 13. PMID: 30219692.

**Не рекомендуется для контроля над активностью заболевания повторное определение исходно выявленных аутоантител во время наблюдения за пациентами с ПБХ.**

[Vergani D. Towards the serological diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Liver Int.* 2015;35:299–301].¶

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)**

**Комментарии:** Уровень аутоантител в крови при ПБХ не коррелирует с активностью заболевания, поэтому нет необходимости определять их в динамике. [Vergani D. Towards the serological diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Liver Int.* 2015;35:299–301]. 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 [Rigopoulou EI, Bogdanos DP. Role of autoantibodies in the clinical management of primary biliary cholangitis. *World J Gastroenterol.* 2023 Mar 28;29(12):1795-1810. doi: 10.3748/wjg.v29.i12.1795. PMID: 37032725; PMCID: PMC10080701.]. 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 оценивать уровень ТТГ 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** ¶ [Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2019 Jan;69(1):394-419. doi: 10.1002/hep.30145. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30070375.].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).** ¶

**Комментарии:** ПБХ является фактором риска развития аутоиммунного тиреоидита и гипотиреоза 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 Dec 10;12:791778. doi: 10.3389/fgene.2021.791778. PMID: 34956333; PMCID: PMC8703001., ¶ [Florenzi A, Mangini C, Reig A, Franceschet I, Cazzagon N, Perini L, Caballeria L, Cocchio S, Baldo V, Parés A. Thyroid Dysfunction in Primary Biliary Cholangitis: A Comparative Study at Two European Centers. *Am J Gastroenterol.* 2017 Jan;112(1):114-119. doi: 10.1038/ajg.2016.479. Epub 2016 Oct 25. PMID: 27779196., что определяет необходимость регулярного контроля функции щитовидной железы. [Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2019 Jan;69(1):394-419. doi: 10.1002/hep.30145. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30070375.]. ¶

**Рекомендуется выполнять УЗИ органов брюшной полости и определение уровня альфа-фетопroteина 1 раз в 6 мес. для своевременного выявления гепатоцеллюлярного рака 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.**

[Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2019 Jan;69(1):394-419. doi: 10.1002/hep.30145. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30070375. You H, Ma X, Efe C, Wang G, Jeong SH, Abe K, Duan W, Chen S, Kong Y, Zhang D, Wei L, Wang FS, Lin HC, Yang JM, Tanwandee T, Gani RA, Payawal DA, Sharma BC, Hou J, Yokosuka O, Dokmeci AK, Crawford D, Kao JH, Piratvisuth T, Suh DJ, Lesmana LA, Sollano J, Lau G, Sarin SK, Omata M, Tanaka A, Jia J. APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Hepatol Int.* 2022 Feb;16(1):1-23. doi: 10.1007/s12072-021-10276-6. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35119627; PMCID: PMC8843914; European Association for the Study of the Liver, Electronic address: [casloffice@casloffice.eu](mailto:casloffice@casloffice.eu); European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017;67:145–72; Natarajan Y, Tansel A, Patel

P, Emologu K, Shukla R, Qureshi Z, El-Serag HB, Thrift AP, Kanwal F. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2021 Jul;66(7):2439-2451. doi: 10.1007/s10620-020-06498-7; Бредер В.В., Алиханов Р.Б., Багненко С.С., Бессонова Е.Н., Исаков В.А., Кудашкин Н.Е., Медведева Б.М., Мищенко А.В., Новрузбеков М.С., Рудаков В.С. 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>¶

### **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. Sy AM, Ferreira RD, John BV. Hepatocellular Carcinoma in Primary Biliary Cholangitis. *Clin Liver Dis*. 2022 Nov;26(4):691-704. doi: 10.1016/j.cld.2022.06.011. PMID: 36270724. Факторы риска развития ГЦК при ПБХ также включают наличие выраженного фиброза и мужской пол. Sy AM, Ferreira RD, John BV. Hepatocellular Carcinoma in Primary Biliary Cholangitis. *Clin Liver Dis*. 2022 Nov;26(4):691-704. doi: 10.1016/j.cld.2022.06.011. PMID: 36270724 [Natarajan Y, Tansel A, Patel P, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in primary biliary cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2020;66:2439-2451]. (см. Раздел 3.1.4.2 ПБХ у мужчин). Многоцентровое исследование, включающее 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) [Trivedi PJ, Lammers WJ, van Buuren HR, Pares A, Floreani A, Janssen HL, et al. Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: a multicentre international study. *Gut*. 2016;65:321-9]. По данным метаанализа ЦП и мужской пол - основные факторы риска развития ГЦР при ПБХ. Natarajan Y, Tansel A, Patel P, Emologu K, Shukla R, Qureshi Z, El-Serag HB, Thrift AP, Kanwal F. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2021 Jul;66(7):2439-2451. doi: 10.1007/s10620-020-06498-7.¶

Согласно мнению отечественных экспертов для своевременного выявления ГЦР УЗИ органов брюшной полости в сочетании с определением уровня альфа-протеина должно выполняться всем пациентам, относящимся к группам риска развития ГЦР, в том числе лицам с ЦП или выраженным фиброзом любой этиологии. При уровне АФП  $\geq 20$  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 Бредер В.В., Алиханов Р.Б., Багненко С.С., Бессонова Е.Н., Исаков В.А., Кудашкин Н.Е., Медведева Б.М., Мищенко А.В., Новрузбеков М.С., Рудаков В.С. 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>¶

**Рекомендуется у пациентов с ПБХ выполнять транзитную эластометрию (ТЭ) при доступности метода 1 раз в 1 год для оценки прогрессирования заболевания и прогноза.**

Lam L, Soret PA, Lemoine S, Hansen B, Hirschfield G, Gulamhusein A, Montano-Loza AJ, Lytvyak E, Parés A, Olivas I, Londono MC, Rodríguez-Tajes S, Eaton JE, Osman KT, Schramm C, Sebode M, Lohse AW, Dalekos G, Gatselis N, Nevens F, Cazzagon N, Zago A, Russo FP, Floreani A, Abbas N, Trivedi P, Thorburn D, Saffioti F, Barkai L, Roccarina D, Calvaruso V, Fichera A, Delamarre A, Sobenko N, Villamil AM, Medina-Morales E, Bonder A, Patwardhan V, Rigamonti C, Carbone M, Invernizzi P, Cristoferi L, van der Meer A, de Veer R, Zigmund E, Yehzekel E, Kremer AE, Deibel A, Bruns T, Große K, Wetten A, Dyson JK, Jones D, Levy C, Tanaka A, Dumortier J, Pageaux GP, de Lédinghen V, Carrat F, Chazouillères O, Corpechot C; Global & ERN Rare-Liver PBC Study Groups. Dynamics of Liver Stiffness Measurement and Clinical Course of Primary Biliary Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024 Dec;22(12):2432-2441.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2024.06.035. Epub 2024 Jul 15. PMID: 39019421.¶

## Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

¶**Комментарии:** Измерение жесткости печени методом ТЭ информативно для оценки ответа на лечение в процессе наблюдения за пациентом [EASL clinical practice guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:145–172]. Нарастание жесткости печени при ПБХ является предиктором неблагоприятного исхода, а успешная медикаментозная терапия связана с улучшением жесткости печени Corpechot C. Utility of Noninvasive Markers of Fibrosis in Cholestatic Liver Diseases. *Clin Liver Dis*. 2016;20:143-158.(94). 94 Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, Guyader D, Haberzetter F, Mathurin P, et al. A 2-year multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of bezafibrate for the treatment of primary biliary cholangitis in patients with inadequate biochemical response to ursodeoxycholic acid therapy (Bezurso). *J Hepatol*. 2017;66:S89 Жесткость печени коррелирует с уровнем гистологического фиброза European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on genetic cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2024 Aug;81(2):303-325. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.006. Epub 2024 Jun 8. PMID: 38851996. Clark VC, Dhanasekaran R, Brantly M, et al. Liver test results do not identify liver disease in adults with alpha(1)-antitrypsin deficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1278–1283. Kumpers J, Fromme M, Schneider CV, et al. Assessment of liver phenotype in adults with severe alpha-1 antitrypsin deficiency (Pi\*ZZ genotype). *J Hepatol* 2019;71:1272–1274. Hamesch K, Mandorfer M, Pereira VM, et al. Liver fibrosis and metabolic alterations in adults with alpha-1-antitrypsin deficiency caused by the Pi\*ZZ mutation. *Gastroenterology* 2019;157:705–719 e718 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, Lam L, Soret PA, Lemoine S, Hansen B, Hirschfield G, Gulamhusein A, Montano-Loza AJ, Lytvyak E, Parés A, Olivas I, Londono MC, Rodríguez-Tajes S, Eaton JE, Osman KT, Schramm C, Sebode M, Lohse AW, Dalekos G, Gatselis N, Nevens F, Cazzagon N, Zago A, Russo FP, Floreani A, Abbas N, Trivedi P, Thorburn D, Saffioti F, Barkai L, Roccarina D, Calvaruso V, Fichera A, Delamarre A, Sobenko N, Villamil AM, Medina-Morales E, Bonder A, Patwardhan V, Rigamonti C, Carbone M, Invernizzi P, Cristoferi L, van der Meer A, de Veer R, Zigmund E, Yehzekel E, Kremer AE, Deibel A, Bruns T, Große K, Wetten A, Dyson JK, Jones D, Levy C, Tanaka A, Dumortier J, Pageaux GP, de Lédinghen V, Carrat F, Chazouillères O, Corpechot C; Global & ERN Rare-Liver PBC Study Groups. Dynamics of Liver Stiffness Measurement and Clinical Course of Primary Biliary Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024 Dec;22(12):2432-2441.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2024.06.035. Epub 2024 Jul 15. PMID: 39019421. 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%) [Corpechot C, Carrat F, Gaouar F, et al. Liver stiffness measurement by vibration-controlled transient elastography improves outcome prediction in primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2022;77:1545–1553].

¶**Рекомендуется у пациентов с ПБХ выполнять двумерную сдвиговолновую эластографию печени для оценки прогрессирования заболевания при недоступности ТЭ и доступности указанного метода Patidar Y, Singh J, Chatterjee N, Mukund A, Rastogi A, Kumar G, Sharma MK. Real-Time Shear Wave Elastography for Determining the Ideal Site of Liver Biopsy in Diffuse Liver Disease. *Indian J Radiol Imaging*. 2023 Aug 16;34(1):44-53. doi: 10.1055/s-0043-1771529. PMID: 38106860; PMCID: PMC10723949.¶**

## Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).¶

**Комментарии:** Диагностическая эффективность точечной и двумерной сдвиговолновой эластографии мало изучалась при ПБХ. В небольшой работе, включавшей пациентов с ПБХ ее диагностическая эффективность была сопоставима с ТЕ при стадировании и мониторинге фиброза печени. Patidar Y, Singh J, Chatterjee N, Mukund A, Rastogi A, Kumar G, Sharma MK. Real-Time Shear Wave Elastography

for Determining the Ideal Site of Liver Biopsy in Diffuse Liver Disease. *Indian J Radiol Imaging*. 2023 Aug 16;34(1):44-53. doi: 10.1055/s-0043-1771529. PMID: 38106860; PMCID: PMC10723949. ¶

**Рекомендуется у всех пациентов с ПБХ рассмотреть оценку риска по шкале GLOBE ежегодно в течение всего периода наблюдения для определения прогноза и своевременной коррекции лечения**

¶ *de Veer RC, van Hooff MC, Corpechot C, Thorburn D, Invernizzi P, Lammers WJ, Janssen HLA, Battezzati PM, Nevens F, Lindor KD, Floreani A, Ponsioen CY, Mayo MJ, Parés A, Mason AL, Kowdley KV, Trivedi PJ, Hirschfield GM, Goet JC, Bruns T, Dalekos GN, Gatselis NK, Verhelst X, Hansen BE, Harms MH, van der Meer AJ; Global PBC Study Group. Ursodeoxycholic Acid Treatment-Induced GLOBE Score Changes Are Associated With Liver Transplantation-Free Survival in Patients With Primary Biliary Cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2023 Jul 1;118(7):1196-1203. doi: 10.14309/ajg.0000000000002128; Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, Nevens F, Lindor KD, Janssen HL, Floreani A, Ponsioen CY, Mayo MJ, Invernizzi P, Battezzati PM, Parés A, Burroughs AK, Mason AL, Kowdley KV, Kumagi T, Harms MH, Trivedi PJ, Poupon R, Cheung A, Lleo A, Caballeria L, Hansen BE, van Buuren HR; Global PBC Study Group. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy. *Gastroenterology*. 2015 Dec;149(7):1804-1812.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.061. Epub 2015 Aug 7. PMID: 26261009 ¶*

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1). ¶**

**Комментарии:** В КИ с участием 823 пациентов с ПБХ была показана потеря исходного ответа на терапию в 13,2% случаев, восстановление ответа на лечение в 14,1% случаев и неоднократные потери и восстановление ответа на лечение в 0,7% в течение 5 лет наблюдения [Surain B. Roberts, Woo Jin Choi et al. Loss of biochemical response at any time worsens outcomes in UDCA-treated patients with primary biliary cholangitis, *JHEP Reports*, Vol 6, Issue 10, 2024, 101168, ISSN 2589-5559, <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2024.101168>]. УДХК\*\*-индуцированные изменения GLOBE ассоциированы с выживаемостью без ТП *de Veer RC, van Hooff MC, Corpechot C, Thorburn D, Invernizzi P, Lammers WJ, Janssen HLA, Battezzati PM, Nevens F, Lindor KD, Floreani A, Ponsioen CY, Mayo MJ, Parés A, Mason AL, Kowdley KV, Trivedi PJ, Hirschfield GM, Goet JC, Bruns T, Dalekos GN, Gatselis NK, Verhelst X, Hansen BE, Harms MH, van der Meer AJ; Global PBC Study Group. Ursodeoxycholic Acid Treatment-Induced GLOBE Score Changes Are Associated With Liver Transplantation-Free Survival in Patients With Primary Biliary Cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2023 Jul 1;118(7):1196-1203. doi: 10.14309/ajg.0000000000002128 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. Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, Nevens F, Lindor KD, Janssen HL, Floreani A, Ponsioen CY, Mayo MJ, Invernizzi P, Battezzati PM, Parés A, Burroughs AK, Mason AL, Kowdley KV, Kumagi T, Harms MH, Trivedi PJ, Poupon R, Cheung A, Lleo A, Caballeria L, Hansen BE, van Buuren HR; Global PBC Study Group. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy. *Gastroenterology*. 2015 Dec;149(7):1804-1812.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.061. Epub 2015 Aug 7. PMID: 26261009. ¶*

**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 минеральной плотности костной ткани. При**

**выявлении заболевания костей сроки проведения контрольной рентгеновской денситометрии определяются КР 87\_4 “Остеопороз”**

[Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2019 Jan;69(1):394-419. doi: 10.1002/hep.30145. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30070375.] **Ошибка!**

**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**

[Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2019 Jan;69(1):394-419. doi: 10.1002/hep.30145. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30070375.] **Ошибка!**

**Недопустимый объект гиперссылки.** *EASL 2018.* [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 Nov;55(11):1333-1340. doi: 10.1080/00365521.2020.1829030. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33021858.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 4).**

**Комментарии:** Дефицит витамина Д при ПБХ встречается часто, особенно у пациентов с поздним ПБХ, а также и недостаточным ответом на терапию УДХК [Guo GY, Shi YQ, Wang L, et al. Serum vitamin D level is associated with disease severity and response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:221–230. doi: 10.1111/apt.13244; Agmon-Levin N, Kopilov R, Selmi C, et al. Vitamin D in primary biliary cirrhosis, a plausible marker of advanced disease. *Immunol Res*. 2015;61:141–146. doi: 10.1007/s12026-014-8594-0; Wang Z, Peng C, Wang P, et al. Serum vitamin D level is related to disease progression in primary biliary cholangitis. *Scand J Gastroenterol*. 2020;55:1333–1340. doi: 10.1080/00365521.2020.1829030]. Имеются данные, что исходный низкий сывороточный уровень 25–ОН витамина Д ассоциирован с плохим ответом на терапию УДХК [Guo GY, Shi YQ, Wang L, et al. Serum vitamin D level is associated with disease severity and response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:221–230. doi: 10.1111/apt.13244; Wang Z, Peng C, Wang P, et al. Serum vitamin D level is related to disease progression in primary biliary cholangitis. *Scand J Gastroenterol*. 2020;55:1333–1340. doi: 10.1080/00365521.2020.1829030].

**Рекомендуется у пациентов с ПБХ и желтухой в сыворотке крови рассмотреть определение в сыворотке крови жирорастворимых витаминов А (ретинол), Е (альфа-токоферол) и К (филлохинон) для своевременного выявления их дефицита**

[Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2019 Jan;69(1):394-419. doi: 10.1002/hep.30145. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30070375.] **Ошибка!**

**Недопустимый объект гиперссылки.** *EASL 2018.* [Phillips JR](#), Angulo P, Petterson T, Lindor KD. Fat-soluble vitamin levels in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2001 Sep;96(9):2745-50. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.04134.x. PMID: 11569705

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 4).**

**Комментарии:** Дефицит жирорастворимых витаминов, возникает преимущественно у пациентов с ЦП и желтухой. Kaplan MM, Elta GH, Furie B, Sadowski JA, Russell RM. Fat-soluble vitamin nutriture in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1988 Sep;95(3):787-92. doi: 10.1016/s0016-5085(88)80029-5. PMID: 3396823. В КИ дефицит витаминов А, Е или К при ПБХ наблюдался у 33,5%, 1,9% и 7,8% пациентов, соответственно. Phillips JR, Angulo P, Petterson T, Lindor KD. Fat-soluble vitamin levels in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2001 Sep;96(9):2745-50. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.04134.x. PMID: 11569705. Суррогатным маркером уровня витамина К можно считать определение протромбина/МНО [Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2019 Jan;69(1):394-419. doi: 10.1002/hep.30145. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30070375.] ¶

**Рекомендуется пациентам с ПБХ, у которых при предшествующем исследовании не выявлялись варикозные вены пищевода\желудка, выполнение эзофагогастродуоденоскопии при жесткости печени по данным ТЭ >12,1 кПа, и\ или с количеством тромбоцитов в периферической крови менее  $\leq 150 \times 10^9/\text{л}$ , и\или доказанным ЦП для своевременного выявления варикозных вен пищевода\ желудка и оценки риска кровотечений. При выявлении варикозных вен пищевода\ желудка, а также у пациентов с декомпенсированным ЦП дальнейший контроль осуществляется ежегодно.**

Zhang Y, Huang C, Meng F, Hu X, Huang X, Chang J, Han X, Zhang T, Han J, Ge H. Non-invasive assessment of esophageal and fundic varices in patients with primary biliary cholangitis. *Eur Radiol*. 2025 Apr;35(4):2330-2338. doi: 10.1007/s00330-024-11049-z. Epub 2024 Sep 11. PMID: 39261335; PMCID: PMC11914228 **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** [Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2019 Jan;69(1):394-419. doi: 10.1002/hep.30145. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30070375.] **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** КР 715\_2 “Цирроз и фиброз печени”

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).**

**Комментарии:** Консенсус «Бавено VII» рекомендует для своевременного выявления клинически значимых проявлений ПГ выполнять эзофагогастродуоденоскопию пациентам с ЦП и жесткостью печени по данным ТЭ >20 кПа или количеством тромбоцитов в периферической крови менее  $\leq 150 \times 10^9/\text{л}$  [de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022 Apr;76(4):959-974. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.022. Epub 2021 Dec 30. Erratum in: *J Hepatol*. 2022 Jul;77(1):271. doi: 10.1016/j.jhep.2022.03.024. Эта рекомендация относится к ЦП любой этиологии. Но проведенное КИ у пациентов с ПБХ показало, что оптимальный порог для прогнозирования варикозного расширения вен пищевода с использованием ТЭ - 12,1 кПа (площадь под ROC-кривой - 0,806). Zhang Y, Huang C, Meng F, Hu X, Huang X, Chang J, Han X, Zhang T, Han J, Ge H. Non-invasive assessment of esophageal and fundic varices in patients with primary biliary cholangitis. *Eur Radiol*. 2025 Apr;35(4):2330-2338. doi: 10.1007/s00330-024-11049-z. Epub 2024 Sep 11. PMID: 39261335; PMCID: PMC11914228 ¶ Другими полезными неинвазивными маркерами, предполагающими варикозное расширение вен при ПБХ

является площади селезёнки  $> 56,8 \text{ см}^2$ , выявление при УЗИ печени перипортальной ГИПОЭХОГЕННОЙ ПОЛОСЫ. Zhang Y, Huang C, Meng F, Hu X, Huang X, Chang J, Han X, Zhang T, Han J, Ge H. Non-invasive assessment of esophageal and fundic varices in patients with primary biliary cholangitis. *Eur Radiol.* 2025 Apr;35(4):2330-2338. doi: 10.1007/s00330-024-11049-z. Epub 2024 Sep 11. PMID: 39261335; PMCID: PMC11914228. , а также жесткость селезенки при эластографии  $>40 \text{ кПа}$  Rigamonti C, Cittone MG, Manfredi GF, De Benedittis C, Paggi N, Baorda F, Di Benedetto D, Minisini R, Pirisi M. Spleen stiffness measurement predicts decompensation and rules out high-risk oesophageal varices in primary biliary cholangitis. *JHEP Rep.* 2023 Oct 31;6(1):100952. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100952. PMID: 38192539; PMCID: PMC10772386. ¶ При ранее выявленных венах пищевода оптимальные сроки для выполнения следующей ФЭГДС определяются выявленными изменениям. [Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2019 Jan;69(1):394-419. doi: 10.1002/hep.30145. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30070375.] В соответствии с КР 715\_2 “Цирроз и фиброз печени” ФЭГДС выполняется ежегодно пациентам с компенсированным ЦП и наличием варикозных вен пищевода и желудка и пациентам с декомпенсированным ЦП вне зависимости от наличия ВВ желудка и пищевода [cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/715\\_2](http://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/715_2) При наличии ПБХ в стадии ЦП с декомпенсацией наблюдение и профилактические мероприятия должны проводиться как для пациента с ЦП согласно действующим КР 715\_2 «Цирроз и фиброз печени». ¶

## 4.2. Профилактика

### 4.2.1. Профилактика ПБХ

Меры профилактики ПБХ не разработаны. Имеются данные, что повышенный индекс массы тела способствует развитию ПБХ, а достаточный уровень витамина D в крови протектирует его развитие 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 Dec 20;13:1055953. doi: 10.3389/fimmu.2022.1055953. PMID: 36605198; PMCID: PMC9807903. Употребление алкоголя, видимо не оказывает влияния на развитие ПБХ 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 Dec 20;13:1055953. doi: 10.3389/fimmu.2022.1055953. PMID: 36605198; PMCID: PMC9807903. Данные о влиянии табакокурения на развитие ПБХ противоречивы. Prince MI, Ducker SJ, James OF. Case-control studies of risk factors for primary biliary cirrhosis in two United Kingdom populations. *Gut.* 2010 Apr;59(4):508-12. doi: 10.1136/gut.2009.184218. PMID: 20332522 **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** 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 Dec 20;13:1055953. doi: 10.3389/fimmu.2022.1055953. PMID: 36605198; PMCID: PMC9807903. ¶

### 4.2.2 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 свесовой нагрузкой, отказ от курения и потребления алкоголя) для профилактики развития остеопороза¶**

[Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, Patanwala I, Pereira SP, Thain C, Thorburn D, Tiniakos D, Walmsley M, Webster G, Jones DEJ. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut*. 2018 Sep;67(9):1568-1594. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315259. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29593060; PMCID: PMC6109281].

### **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).**

**Комментарии:** Взаимосвязь 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 [Frith J, Kerr S, Robinson L, et al. Primary biliary cirrhosis is associated with falls and significant fall related injury. *QJM* 2010;103:153–61. 10.1093/qjmed/hcp188]. ¶Общие меры по предотвращению потери костной массы при ПБХ основаны на общеизвестных факторов риска остеопороза. Малоподвижный образ жизни, потребление алкоголя и курение ассоциированы с остеопорозом у взрослых [Ghifari MFA, Himawati Y, Ismail A, Murti B (2023). Meta Analysis: Effects of Smoking, Alcohol Consumption, and Low Physical Activity on Osteoporosis in Adults. *JEpidemiolPublic Health*. 9(1): 25-36]. В общенациональном корейском когортном исследовании с участием более 4 млн человек было показано снижение риска остеопоретических переломов при отказе от курения [Park, JS., Kang, KC., Park, SJ. et al. The positive impact of smoking cessation on fracture risk in a nationwide cohort study. *Sci Rep* 14, 9892 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-60301-5>]. Неблагоприятное действие на МПКТ регулярного потребления даже малых доз алкоголя было продемонстрировано в метаанализе [Cheraghi, Zahra & Doosti-Irani, Amin & Almasi-Hashiani, Amir & Baigi, Vali & Mansournia, Nasrin & Etmiran, Mahyar & Mansournia, mohammad ali. (2019). The effect of alcohol on osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*. 197. 10.1016/j.drugalcdep.2019.01.025]. Доказательства эффективности регулярных физических упражнений с отягощениями на снижение потери МПКТ у женщин в менопаузе получены в 16-летнем проспективном исследовании [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;31:215-222] и подтверждены в обзоре группы Кохрейн [Howe TE, Shea B, Dawson LJ, Downie F, Murray A, Ross C, Harbour RT, Caldwell LM, Creed G. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 3. Art. No.: CD000333. DOI: 10.1002/14651858.CD000333.pub2]. ¶

**Рекомендуется у всех пациентов с ПБХ обеспечивать потребление с пищей и/или в виде добавок кальция 1000–1500 мг/сут. и витамина Д3 1000 МЕ/сут для профилактики нарушений кальциевого обмена.**

*EASL clinical practice guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol* 2017;67:145–172; P, Chair, et al. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки.** *European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. J Hepatol*. 2019 Jan;70(1):172-193. doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.024. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30144956; PMCID: PMC6657019.

## Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

**Комментарии:** Недостаточное потребление кальция с пищей ассоциировано с более низкими показателями МПКТ у женщин с ПБХ [Праинова 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]. Как отмечено выше, дефицит витамина D распространен среди пациентов с ПБХ, особенно у пациентов с прогрессирующим заболеванием и может быть связан с недостаточным ответом на терапию [Guo GY, Shi YQ, Wang L, et al. Serum vitamin D level is associated with disease severity and response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42:221–230. doi: 10.1111/apt.13244; Agmon-Levin N, Kopilov R, Selmi C, et al. Vitamin D in primary biliary cirrhosis, a plausible marker of advanced disease. Immunol Res. 2015;61:141–146. doi: 10.1007/s12026-014-8594-0; Wang Z, Peng C, Wang P, et al. Serum vitamin D level is related to disease progression in primary biliary cholangitis. Scand J Gastroenterol. 2020;55:1333–1340. doi: 10.1080/00365521.2020.1829030]. ¶

## Рекомендуется информировать пациентов с ПБХ об имеющихся у них факторах риска ГЦР и возможности их модификации с целью канцеропревенции ¶

Rong G, Wang H, Bowlus CL, et al. Incidence and risk factors for hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis. Clin Rev Allergy Immunol. 2015;48:132–141. doi: 10.1007/s12016-015-8483-x; Rigopoulou EI, Dalekos GN. Current Trends and Characteristics of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Autoimmune Liver Diseases. Cancers(Basel) 2021;13:1023. doi: 10.3390/cancers13051023

## Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5). ¶

**Комментарии:** К факторам риска ГЦР при ПБХ, относят пожилой возраст, любые признаки портальной гипертензии, тромбоцитопению, инфекцию вирусом гепатита В, диабет, ожирение и употребление алкоголя [Rong G, Wang H, Bowlus CL, et al. Incidence and risk factors for hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis. Clin Rev Allergy Immunol. 2015;48:132–141. doi: 10.1007/s12016-015-8483-x; Rigopoulou EI, Dalekos GN. Current Trends and Characteristics of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Autoimmune Liver Diseases. Cancers (Basel) 2021;13:1023. doi: 10.3390/cancers13051023]. При этом ожирение и употребление алкоголя относятся к модифицированным факторам риска. ¶

### 4.3 Реабилитация

Предполагается, что большинство пациентов с хроническими заболеваниями печени хорошо переносят умеренную физическую нагрузку [Ritland S. Exercise and liver disease. Sports Med. 1988;6(2):121–126. <https://doi.org/10.2165/00007256-198806020-00006>. 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>, 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 Hallsworth K, Jopson L, Jones DE, Trenell MI. Exercise therapy in primary biliary cirrhosis: the importance of moving while sitting on a surgical waiting list-a case study. Frontline Gastroenterol. 2016 Jul;7(3):167-169. doi:

10.1136/flgastro-2015-100672. Epub 2016 Apr 12. PMID: 27429732; PMCID: PMC4941157. ¶ **Важное значение может иметь психологическая реабилитация.**

**Рекомендуется рассмотреть необходимость консультации медицинского психолога у отдельных пациентов с ПБХ для улучшения качества жизни**

Watt, Makayla<sup>1</sup>; Hyde, Ashley<sup>1</sup>; Johnson, Emily<sup>1</sup>; Wright, Gail M.<sup>2</sup>; Vander Well, Shauna<sup>2</sup>; Sadasivan, Chikku<sup>1</sup>; Lee-Baggley, Dayna<sup>3</sup>; Spence, John C.<sup>4</sup>; Mason, Andrew<sup>1</sup>; Ko, Hin Hin<sup>5</sup>; Tam, Edward<sup>5</sup>; Tandon, Puneeta<sup>1</sup>. An online mind-body program improves mental health and quality of life in primary biliary cholangitis: A randomized controlled trial. *Hepatology Communications* 7(11):e0316, November 2023. | DOI: 10.1097/HC9.0000000000000316

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).**

**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 Watt, Makayla<sup>1</sup>; Hyde, Ashley<sup>1</sup>; Johnson, Emily<sup>1</sup>; Wright, Gail M.<sup>2</sup>; Vander Well, Shauna<sup>2</sup>; Sadasivan, Chikku<sup>1</sup>; Lee-Baggley, Dayna<sup>3</sup>; Spence, John C.<sup>4</sup>; Mason, Andrew<sup>1</sup>; Ko, Hin Hin<sup>5</sup>; Tam, Edward<sup>5</sup>; Tandon, Puneeta<sup>1</sup>. An online mind-body program improves mental health and quality of life in primary biliary cholangitis: A randomized controlled trial. *Hepatology Communications* 7(11):e0316, November 2023. | DOI: 10.1097/HC9.0000000000000316.

## **5. Организация оказания медицинской помощи**

**5.1 Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию при ПБХ**

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

**5.2 Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию при ПБХ**

— 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 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.

### **5.3 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.

### **5.4 Иные организационные технологии**

Консультации других специалистов:

— ревматолог (при сочетании с другими аутоиммунными заболеваниями);

— эндокринолог (при подозрении на аутоиммунный тиреоидит);

— хирург на стадии декомпенсированного ЦП (специалист по лечению ПГ);

— хирург-трансплантолог на стадии декомпенсированного ЦП или при ОТАИГ (решение вопроса о ТП);

— медицинский психолог (при потребности в оказании медико-психологической помощи).

## **6. Критерии оценки качества медицинской помощи**

№	Критерии качества	Оценка выполнения
---	-------------------	-------------------

		(да/нет)
1	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога или врача-терапевта первичный	Да/нет
2	Выполнен общий (клинический) анализ крови	Да/нет
3	Выполнены анализ крови биохимический общетерапевтический (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза, общий билирубин, прямой билирубин, альбумин), коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) (МНО и (или) протромбин)	Да/нет
4	Выполнено исследование сывороточного уровня антимитохондриальных антител	Да/нет
5	При отсутствии АМА выполнено определение антител к sp100 и gp210 (определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК методом НРИФ на клеточной линии НEr-2 с оценкой типов свечения и\или методом иммуноблотинга)	Да/нет
6	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное).	Да/нет
7	Выполнена оценка соответствия критериям ПБХ	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 повторного осмотра врача-терапевта или врача общей практики или врача-гастроэнтеролога	Да/нет

## Список литературы

*Список литературы будет сформирован после внесения правок по результатам общественного обсуждения*

### 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.

#### **Со-руководители 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. Конфликт интересов отсутствует.
3. **Лиля 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 диетологии 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 диетологии 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. **Гречишниковая 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» МЗ РФ (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» МЗ РФ (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. **Клярская 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, зав. научно-исследовательским отделом патоморфологии, зав. лабораторией патоморфологии клиники ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, 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 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
25. **Лапин Сергей Владимирович** — канд. мед. наук, зав. лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методический центр 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», главн. внештатный специалист-терапевт МЗ РФ 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) МЗ РФ, 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 диетологии 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 ПСПбГМУ им. И.П.Павлова. Конфликт интересов отсутствует.

31. **Никитин Игорь Геннадьевич** — д-р мед. наук, проф., зав.кафедрой госпитальной терапии им. академика Сторожакова Г.И. лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.
32. **Некрасова Татьяна Петровна** — канд. мед. наук, доц., ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) МЗ РФ. Конфликт интересов отсутствует.
33. **Оковитый Сергей Владимирович** — д-р мед. наук, проф., зав. каф.фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» (СПХФУ) МЗ РФ. Конфликт интересов отсутствует.
34. **Осипенко Марина Федоровна** — д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней Новосибирского государственного медицинского университета. Конфликт интересов отсутствует.
35. **Пазенко Екатерина Владимировна** — канд. мед. наук, науч.сотр. Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и диетологии медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Конфликт интересов отсутствует.
36. **Сандлер Юлия Григорьевна** — канд. мед. наук, ст. научн. сотр. отдела гепатологии, врач центра диагностики заболеваний печени МКНЦ им А С Логинова
37. **Сбикина Евгения Сергеевна** — канд. мед. наук, ст. научн. сотр. центра диагностики заболеваний печени ГБУЗ МКНЦ имени. А.С. Логинова ДЗМ. Конфликт интересов отсутствует.
38. **Соколова Ксения Сергеевна** — ассистент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и диетологии медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Конфликт интересов отсутствует.
39. **Сюткин Владимир Евгеньевич** — д-р мед. наук, профессор 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 научн. сотр. отд. трансплантации печени ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения 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 СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Конфликт интересов отсутствует.
43. **Широкова Елена Николаевна** — д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского Университета, УКБ №2 Сеченовского Университета. Конфликт интересов отсутствует.
44. **Шептулина Анна Фароковна** — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории экспериментальной и профилактической гастроэнтерологии, Отдел 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, часть 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 и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

<b>УДД</b>	<b>Расшифровка</b>
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 и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

<b>УУР</b>	<b>Расшифровка</b>
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	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)
С	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 АЗ. 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».

**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
УДХК**	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

					декомпенсац ии	
--	--	--	--	--	-------------------	--

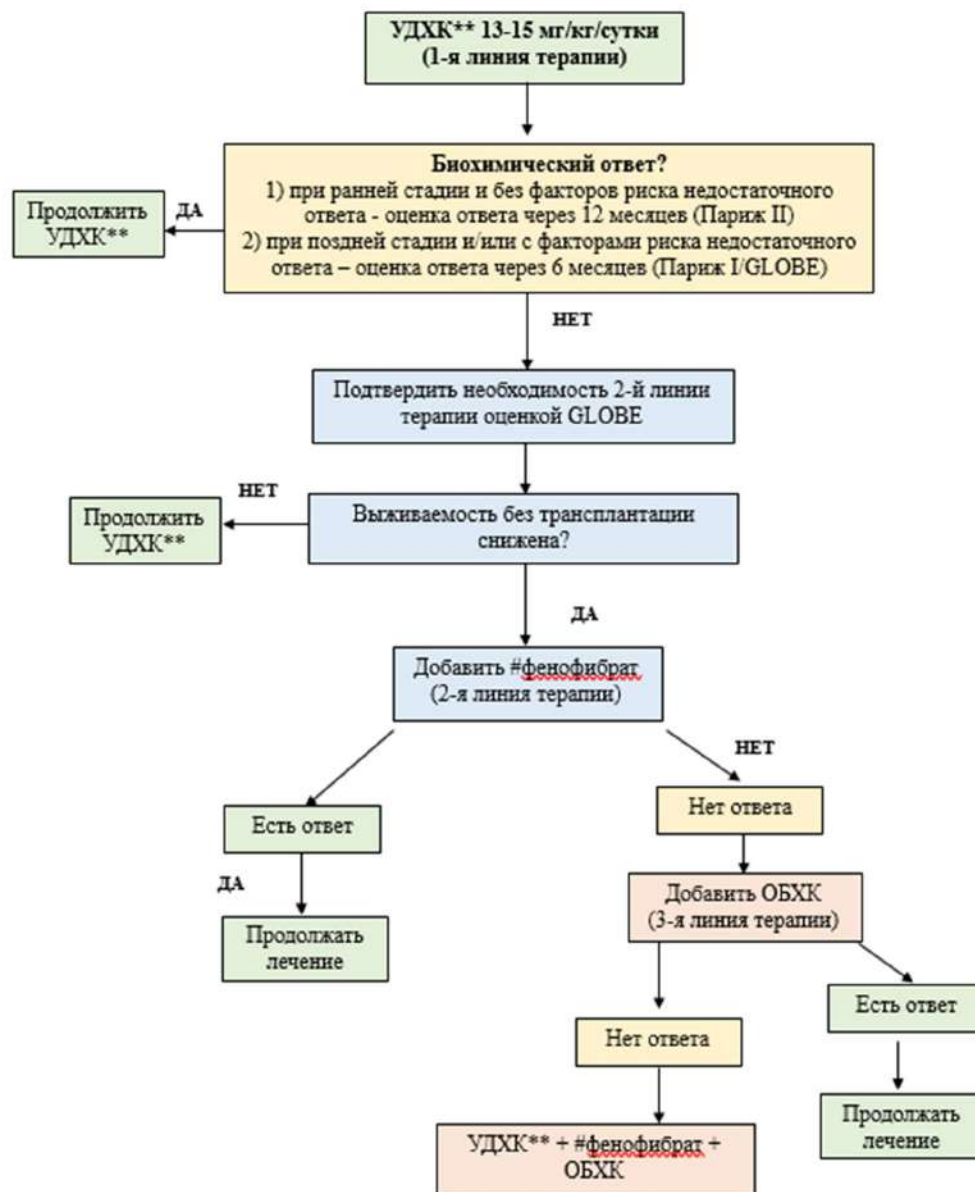
\*\* Лекарственный препарат, входящий в Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р (ред. от 09.06.2023) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных 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 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ с изменениями.

¶

### **Приложение Б. Алгоритмы действий врача**

Рисунок Б1. Алгоритм лечения первичного билиарного холангита



## 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 (А, D, Е и К). 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 первичный билиарный холангит не является полностью наследственным заболеванием, то есть 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 УДХК может улучшить функцию печени и предотвратить необходимость в пересадке печени или отсрочить ее проведение. Люди с первичным билиарным холангитом (ПБХ) должны принимать этот препарат каждый день в течение всей жизни. УДХК эффективна более чем у половины пациентов, и обычно, хорошо переносится.

Другие препараты используются у пациентов, которые не достаточно реагируют на 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 (то есть 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–Г6. Шкалы оценки, опросники 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 A (хорошо компенсированная функция печени); выживаемость в течение года — около 100%; класс B (выраженные нарушения функции печени); выживаемость в течение года — около 80%; класс C (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  $\geq 12$  — 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 $\geq 2$ ВПН и (или) ГГТ $\geq 5$ ВГН	Активность сывороточной АЛТ $\geq 5$ ВГН
Наличие АМА	Уровень сывороточного IgG $\geq 2$ ВГН или наличие АГМА
Характерная морфологическая картина: типичные повреждения желчных протоков («цветущие» желчные протоки)	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 критерия из трех АИГ и два критерия их трех 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):

$MELD = (0,957 * \ln(\text{креатинин сыворотки, мг/дл} * 88,4^1) + 0,378 * \ln(\text{билирубин сыворотки, мг/дл} * 117,104^2) + 1,120 * \ln(\text{МНО}) + 0,643) * 10$  (при проведении гемодиализа как минимум дважды за последние 7 дней креатинин равняется 4,0 мг/дл)

$MELD\text{-}Na = MELD \text{ (оригинальный)} + 1,32 * (137\text{-натрий}) - [0,033 * MELD \text{ (оригинальный)} * (137\text{-натрий сыворотки})]$

ln — натуральный логарифм; МНО — международное нормализованное отношение.

<sup>1</sup> коэффициент пересчета креатинина из мг/дл в мкмоль/л.

<sup>2</sup> 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 — летальности 71,3%;

30–39 — летальности 52,6%;

20–29 — летальности 19,6%;

10–19 — летальность 6,0%;

<9 — летальность 1,9%.

#### **Приложение Г4. Гистологические стадии ПБХ (по Scheuer P., 1967; Ludwig J, 1978):**

Стадия	Морфологические особенности
1	портальное воспаление с или без «цветущего поражения желчных протоков»
2	перипортальное воспаление/интерфейсный гепатит – увеличение размера поражений до перипортальных, с пограничным (перипортальным, интерфейсным) гепатитом
3	мостовидный фиброз
4	билиарный цирроз

Термин «цветущее поражение желчных протоков» описывает очаговые поражения, которые демонстрируют интенсивную воспалительную инфильтрацию и некроз желчных протоков.

#### **Приложение Г5. Система стадирования ПБХ по Nakanuma et al. (2013)**

<b>Активность хронического холангита (CA)</b>
---

<b>СА 0</b> (нет активности)	Нет холангита, легкое повреждение эпителия желчных протоков
<b>СА 1</b> (слабая активность)	1 желчный проток с явным хроническим холангитом
<b>СА 2</b> (умеренная активность)	$\geq 2$ желчных протоков с явным хроническим холангитом
<b>СА 3</b> (выраженная активность)	$\geq 1$ «цветущее» поражение протоков
<b>Активность гепатита (НА)</b>	
<b>НА 0</b> (нет активности)	Нет интерфейсного гепатита и нет или минимален лобулярный гепатит
<b>НА 1</b> (слабая активность)	Интерфейсный гепатит в $\geq 10$ гепатоцитах подряд в 1 портальном тракте и лобулярный гепатит от легкого до умеренного
<b>НА 2</b> (умеренная активность)	Интерфейсный гепатит в $\geq 10$ гепатоцитах подряд в $\geq 2$ портальных трактах и лобулярный гепатит от легкого до умеренного
<b>НА 3</b> (выраженная активность)	Интерфейсный гепатит в $\geq 20$ гепатоцитах подряд в $\geq 1/2$ портальных трактах и умеренный лобулярный гепатит или мостовидный/зональный некроз

<b>Фиброз</b>		
<b>Оценка 0</b>	Нет портального фиброза или фиброз ограничен портальным трактом.	
<b>Оценка 1</b>	Портальный и перипортальный фиброз $\pm$ фиброзные перегородки.	
<b>Оценка 2</b>	Мостовой фиброз с вариабельной дольчатой дезорганизацией.	
<b>Оценка 3</b>	Цирроз печени.	
<b>Потеря желчных протоков (дуктопения)</b>		
<b>Оценка 0</b>	Нет	
<b>Оценка 1</b>	У $<1/3$ пациентов	
<b>Оценка 2</b>	У $1/3-2/3$ пациентов	

Оценка 3	У >2/3 пациентов	
<b>Отложение орсеин-положительных гранул</b>		
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	
<b>Этап</b>	<b>3 критерия</b>	<b>2 критерия</b>
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

Название на русском языке: **Система стадирования ПБХ**

**Приложение Г5. Шкалы оценки ответа на терапию УДХК у пациентов**

Шкалы	Время оценки ответа на терапию (месяцы)	Оцениваемые параметры
<b>Дихотомические шкалы</b>		
Париж I	12	ЩФ $\leq 3,0 \times$ ВГН, АСТ $\leq 2,0 \times$ ВГН ,

		билирубин $\leq$ ВГН
Париж II		ЩФ и АСТ $\leq 1,5 \times$ ВГН билирубин $\leq$ ВГН
Барселона		Снижение ЩФ $> 40\%$ или нормализация ЩФ
Роттердам		Нормализация аномального билирубина и/или альбумина
Майо		ЩФ $< 2 \times$ ВГН
Эхиме	6	Снижение ГГТ $\geq 70\%$ или нормализация ГГТ
Торонто	24	ЩФ $\leq 1,67 \times$ 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

Название на русском языке: Шкала Париж I

Оригинальное название: Paris-I

Источник: Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chrétien Y, Andréani T, Johanet C, Chazouillères O, Poupon R. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2008 Sep;48(3):871-7. doi: 10.1002/hep.22428. PMID: 18752324.

Тип: шкала оценки (критерии).

Назначение: Оценка ответа на терапию УДХК у пациентов с ПБЦ

Содержание (шаблон): ЩФ  $\leq 3,0 \times$  ВГН и АСТ  $\leq 2,0 \times$  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 Г7**

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 Dec;55(6):1361-7. doi: 10.1016/j.jhep.2011.02.031. Epub 2011 Apr 13. PMID: 21703194.

Тип: шкала оценки

Назначение: Оценка ответа на терапию УДХК у пациентов с ПБЦ

Содержание (шаблон): ЩФ и АСТ  $\leq 1,5 \times$  ВГН и билирубин в пределах нормы через 12 месяцев терапии УДХК

Ключ (интерпретация): уровень ЩФ и АСТ  $\leq 1,5 \times$  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 Г8**

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 Mar;130(3):715-20. doi: 10.1053/j.gastro.2005.12.029. PMID: 16530513.

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 Г9**

Название на русском языке: Шкала Роттердам

Оригинальное название: Rotterdam

Источник: Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, den Ouden-Muller JW, van Ditzhuijsen TJ, Naagsma EB, Houben MH, Witteman BJ, van Erpecum KJ, van Buuren HR; Dutch PBC Study Group. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. Gastroenterology. 2009 Apr;136(4):1281-7. doi: 10.1053/j.gastro.2009.01.003. Epub 2009 Jan 14. PMID: 19208346.

Тип: шкала оценки

Назначение: Оценка ответа на терапию УДХК у пациентов с ПБЦ

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 Г10**

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, Gavrilu C, Spicer A, Badrock J, Bernuzzi F, Cardinale V, Ainsworth HF, Heneghan MA, Thorburn D, Bathgate A, Jones R, Neuberger JM, Battezzati PM, Zuin M, Taylor-Robinson S, Donato MF, Kirby J, Mitchell-Thain R, Floreani A, Sampaziotis F, Muratori L, Alvaro D, Marzioni M, Miele L, Marra F, Giannini E, Gaudio E, Ronca V, Bonato G, Cristoferi L, Malinverno F, Gerussi A, Stocken DD, Cordell HJ, Hirschfield GM, Alexander GJ, Sandford RN, Jones DE, Invernizzi P, Mells GF; Italian PBC Study Group and the UK-PBC Consortium. Pretreatment prediction of response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis: development and validation of the UDCA Response Score. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Sep;3(9):626-634. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30163-8. Epub 2018 Jul 13. PMID: 30017646; PMCID: PMC6962055.

Тип: шкала оценки

Назначение: Оценка ответа на терапию УДХК у пациентов с ПБЦ

Содержание (шаблон):  $\text{ЩФ} \leq 1,67 \times \text{ВГН}$  через 12 недель терапии УДХК

Ключ (интерпретация): уровень ЩФ более 1,67 ВГН через 12 месяцев лечения позволяет определить пациентов, которым необходимо назначить 2-ю линию терапии ПБХ

### **Приложение Г11**

Название на русском языке: Шкала Мейо

Оригинальное название: Mayo

Источник: Momah N, Silveira MG, Jorgensen R, Sinakos E, Lindor KD. Optimizing biochemical markers as endpoints for clinical trials in primary biliary cirrhosis. *Liver Int*. 2012 May;32(5):790-5. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02678.x. Epub 2011 Dec 4. PMID: 22136310.

Тип: шкала оценки

Назначение: Оценка ответа на терапию УДХК у пациентов с ПБЦ

Содержание (шаблон): снижение  $\text{ЩФ} < 2 \times \text{ВГН}$  через 6 месяцев терапии УДХК

Ключ (интерпретация): отсутствие снижения уровня ЩФ менее 2 ВГН через 6 месяцев лечения позволяет определить пациентов, которым необходимо назначить 2-ю линию терапии ПБХ

### **Приложение Г12**

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):630-4. doi: 10.1007/s00535-009-0051-9. Epub 2009 Apr 16. PMID: 19370305.

Тип: шкала оценки

Назначение: Оценка ответа на терапию УДХК у пациентов с ПБЦ

Содержание (шаблон): Снижение ГГТ  $\geq 70\%$  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 Г13**

Название на русском языке: Шкала Торонто

Оригинальное название: Toronto

Источник: Kumagi T, Guindi M, Fischer SE, Arenovich T, Abdalian R, Coltescu C, Heathcote EJ, Hirschfield GM. Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol. 2010 Oct;105(10):2186-94. doi: 10.1038/ajg.2010.216. Epub 2010 May 25. PMID: 20502446.

Тип: шкала оценки

Назначение: Оценка ответа на терапию УДХК у пациентов с ПБЦ

Содержание (шаблон): ЩФ  $\leq 1,67 \times$  ВГН через 24 месяца терапии УДХК

Ключ (интерпретация): уровень ЩФ более 1,67 ВГН через 24 месяца лечения позволяет определить пациентов, которым необходимо назначить 2-ю линию терапии ПБХ

### **Приложение Г 14.**

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 WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, Nevens F, Lindor KD, Janssen HL, Floreani A, Ponsioen CY, Mayo MJ, Invernizzi P, Battezzati PM, Parés A, Burroughs AK, Mason AL, Kowdley KV, Kumagi T, Harms MH, Trivedi PJ, Poupon R, Cheung A, Lleo A, Caballeria L, Hansen BE, van Buuren HR; Global PBC Study Group. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy. *Gastroenterology*. 2015 Dec;149(7):1804-1812.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.061. Epub 2015 Aug 7. PMID: 26261009.

Тип: шкала оценки

Назначение: Для выявления пациентов с высоким риском для более тщательного наблюдения и терапии второй линии, а также пациентов с низким риском, которые потенциально могут наблюдаться в рамках первичной медицинской помощи

Содержание (шаблон):  $GLOBE\ score = (0.044378 * \text{возраст на момент начала терапии УДХК} + 0.93982 * \text{LN(во сколько раз билирубин превышает верхнюю границу нормы через 1 год наблюдения)}) + (0.335648 * \text{LN(во сколько раз ЩФ превышает верхнюю границу нормы через 1 год наблюдения)}) - 2.266708 * \text{во сколько раз альбумин превышает нижнюю границу нормы через 1 год наблюдения} - 0.002581 * \text{количество тромбоцитов на } 109/L \text{ через 1 год наблюдения}) + 1.216865.$

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 год терапии УДХК

#### **Приложение Г 14.**

Название на русском языке: Великобританский-ПБХ (УК-РВС) калькулятор шкалы риска

Оригинальное название: UK-PBC (United Kingdom primary biliary cholangitis) Risk Score Calculator

Источник: Carbone M, Sharp SJ, Flack S, Paximadas D, Spiess K, Adgey C, Griffiths L, Lim R, Trembling P, Williamson K, Wareham NJ, Aldersley M, Bathgate A, Burroughs AK, Heneghan MA, Neuberger JM, Thorburn D, Hirschfield GM, Cordell HJ, Alexander GJ, Jones DE, Sandford RN, Mells GF; UK-PBC Consortium. 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 Mar;63(3):930-50. doi: 10.1002/hep.28017. Epub 2015 Oct 20. PMID: 26223498; PMCID: PMC6984963.

Тип: шкала оценки

Назначение: для выявления пациентов с высоким риском для более тщательного наблюдения и терапии второй линии, а также пациентов с низким риском, которые потенциально могут наблюдаться в рамках первичной медицинской помощи

Содержание (шаблон):  $1 - \text{baseline survival function}^{\exp(.0287854 * (\text{alp12-xuln} - 1.722136304) - .0422873 * (((\text{altast12xuln}/10)^{-1}) - 8.675729006) + 11.4199 * (\ln(\text{bil12xuln}/10) - 12.709607778) - 1.960303 * (\text{albxlln} - 1.17673001) - .4161954 * (\text{pltxlln} - 1.873564875))}$

Note : Baseline survivor function = 0.982 (at 5 years); 0.941 (at 10 years); 0.893 (at 15 years).

Ключ (интерпретация): для оценки риска (выраженного в процентах) того, что у пациента с ПБХ, получающего лечение урсодезоксихолевой кислотой (УДХК), разовьется печеночная недостаточность, требующая трансплантации печени, в течение 5, 10 или 15 лет с момента постановки диагноза.

## **Приложение Г-15.**

### **Шкала альбумин-билирубин (ALBI)**

Название на русском языке: шкала альбумин-билирубин (ALBI)

Оригинальное название: The albumin-bilirubin (ALBI) score

Источник: Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, O'Beirne J, Fox R, Skowronska A, Palmer D, Yeo W, Mo F, Lai P, Iñarrairaegui M, Chan SL, Sangro B, Miksad R, Tada T, Kumada T, Toyoda H. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. J Clin Oncol. 2015 Feb 20;33(6):550-8. doi: 10.1200/JCO.2014.57.9151. Epub 2014 Dec 15. PMID: 25512453; PMCID: PMC4322258.

Тип: шкала оценки

Назначение: Для выявления пациентов с высоким риском для более тщательного наблюдения

Содержание (шаблон):  $0,66 \times \log_{10} [\text{общий билирубин (мкмоль)}] - 0,085 \times [\text{альбумин (г/л)}]$ .  
На основании этого расчета пациенты могут быть разделены на три класса: I степень ( $\leq -2,60$ ), II степень ( $> -2,60$ , но  $\leq -1,39$ ) и III степень ( $> -1,39$ ).

Ключ (интерпретация): 5-летняя суммарная выживаемость без применения ЛТ у пациентов I, II и III групп по шкале ALBI составила 97,2%, 82,4% и 38,8% соответственно

### Приложение Г16. Шкала оценки усталости

Название на русском языке: Шкала оценки усталости

Оригинальное название: FATIGUE ASSESSMENT SCALE (FAS)

Назначение: для выявления и оценки симптома слабость\усталость\утомляемость

#### Содержание (шаблон)

Вопрос	Никогда			Всегда	
	1	2	3	4	5
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 пп. 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.