

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ПЕРВИЧНЫЙ БИЛЛИАРНЫЙ ХОЛАНГИТ, ПЕРВИЧНЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1. Код(ы) МКБ-10

МКБ-10	
Код	Название
K74.3	Первичный билиарный цирроз
K76	Другие болезни печени

1.2. Дата разработки/пересмотра протокола: 2017 г.

1.3. Сокращения, используемые в протоколе:

AASLD	– Американская ассоциация по изучению болезней печени
ASMA	– антигладкомышечные антитела
AMA	– антимитохондриальные антитела
ANA	– антинуклеарные антитела
ANAs	– антиядерные (специфические) антитела
ANF	– антинуклеарный фактор
Anti-gp 210	– антитела к гликопротеидам 210
Anti-LC-1	– антитела к цитоплазматическому антигену печени 1 типа
Anti-LKM-1	– антитела к микросомам печени и почек
Anti-SLA	– антитела к растворимому антигену печени
Anti-SLA/LP	– антитела к растворимому антигену печени и поджелудочной железы
Anti-sp 100	– антитела к пестрому белку 100
EASL	– Европейская ассоциация по изучению болезней печени
ESGE	– Европейское общество гастроинтестинальной эндоскопии
Ig	– иммуноглобулин
JSH	– Японское общество гепатологов

МЕТAVIR	– морфологическая система оценки заболевания печени
p-ANCA	– перинуклеарные антинейтрофильные антитела
АИГ	– аутоиммунный гепатит
АЛТ	– аланиновая аминотрансфераза
АСТ	– аспарагиновая аминотрансфераза
АФП	– альфа-фетопротеин
ВГВ	– вирусный гепатит В
ВГС	– вирусный гепатит С
ВГН	– верхняя граница нормы
ВЗК	– воспалительные заболевания кишечника
ВРВ	– варикозное расширение вен
ГГТП	– гамма-глутамилтранспептидаза
ГЦК	– гепатоцеллюлярная карцинома
ЖДА	– железодефицитная анемия
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	– липопротеиды очень низкой плотности
МНО	– международное нормализованное отношение
НАСГ	– неалкогольный стеатогепатит
ОАК	– общий анализ крови
ОАМ	– общий анализ мочи
ПБХ	– первичный билиарный холангит
ПВ	– протромбиновое время
ПСХ	– первичный склерозирующий холангит
ПЭ	– печеночная энцефалопатия
РА	– ревматоидный артрит
СКВ	– системная красная волчанка
ТГ	– триглицериды
ТТГ	– тиреотропный гормон
УЗИ	– ультразвуковое исследование
УДХК	– урсодезоксихолевая кислота
ФПП	– функциональные пробы печени
ЦП	– цирроз печени
ЩФ	– щелочная фосфатаза
ЭГДС	– эзофагогастродуоденоскопия
ЯК	– язвенный колит

1.4. Пользователи протокола: гастроэнтерологи, терапевты, врачи общей практики, гепатобилиарные хирурги.

1.5. Категория пациентов: взрослые.

1.6. Шкала уровня доказательности

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов
GPP	Наилучшая клиническая практика

1.7. Определение:

Первичный билиарный холангит (прежнее наименование – первичный билиарный цирроз) – хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся прогрессирующим негнойным деструктивным воспалением мелких внутрипеченочных желчных протоков, их дальнейшим разрушением и исчезновением с последующим формированием фиброза и его конечной стадии – цирроза печени [1-4, 7].

NB! Распространенность ПБХ составляет 1,9-40,2 на 100 000 населения. Заболевание преобладает у женщин, в 95% - в возрасте от 30 до 65 лет, хотя имеются данные о тенденции к повышению распространенности среди мужчин [8, 9].

Первичный склерозирующий холангит – хроническое прогрессирующее заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся воспалением, фиброзом и развитием стриктур средних и крупных внутри и внепеченочных желчных протоков [4, 6].

NB! Заболеваемость составляет 0,54-1,25 на 100 000 населения, 70% заболевших – мужчины младше 40 лет.

1.8. Классификация

Единой классификации первичных холестатических заболеваний печени не существует. Существуют клинические и морфологические классификации, предложенные различными международными сообществами и экспертными группами, а также систематизированные сведения об осложнениях и ассоциированных заболеваниях.

1.8.1. Классификация ПБХ:

В соответствии с рекомендациями Японской исследовательской группы по гепатобилиарным заболеваниям (2012 г.), по клиническим особенностям выделяется бессимптомная и симптоматическая стадии ПБХ (Таблица 1). Морфологическая классификация ПБХ представлена в Таблице 2. Выделяют также особые формы ПБХ (Таблица 3) [1-4,10].

Таблица 1. Клинические стадии ПБХ

Стадия	Критерии
1. Бессимптомная стадия (б-ПБХ)	<ul style="list-style-type: none">Отсутствуют симптомы поражения печени
2. Симптоматическая (продвинутая) стадия (с-ПБХ)	<ul style="list-style-type: none">Имеются симптомы поражения печени
2.1. Симптоматическая безжелтушная (с1-ПБХ)	<ul style="list-style-type: none">Билирубин сыворотки < 35 мкмоль/л (< 2,0 мг/дл)
2.2. Симптоматическая желтушная (с2-ПБХ)	<ul style="list-style-type: none">Билирубин сыворотки \geq 35 мкмоль/л (\geq 2,0 мг/дл)

Таблица 2. Морфологические стадии ПБХ

Стадия	Гистологические критерии
I	<ul style="list-style-type: none">Аутоиммунная прогрессирующая деструкция внутрипеченочных желчных протоков (ХНГДХ)
II	<ul style="list-style-type: none">Хронический внутрипеченочный холестаз
III	<ul style="list-style-type: none">Гепатоцеллюлярные повреждения
IV	<ul style="list-style-type: none">Фиброз и формирование септ

Таблица 3. Особые формы ПБХ

Формы ПБХ	Критерии
Ранний ПБХ	<ul style="list-style-type: none">Наличие АМА без симптомов ПБХ при нормальных ФППГистологические изменения отсутствуют или незначительны
Атипичный ПБХ (аутоиммунный холангит, аутоиммунная холангиопатия)	<ul style="list-style-type: none">Клиническая картина ПБХ при отсутствии АМА и наличии высокого титра АНА
АМА-негативный ПБХ	<ul style="list-style-type: none">10% пациентов с биохимическими и гистологическими признаками холестаза при отсутствии АМА
Синдром перехлеста ПБХ-АИГ	<ul style="list-style-type: none">Пациенты с ПБХ с клинико-гистологическими, серологическими признаками АИГ и повышенной

	<p>активностью аминотрансфераз</p> <ul style="list-style-type: none"> • Диагностика: 2 из 3 критериев ПБХ в сочетании с 2 из 3 критериев АИГ: <ul style="list-style-type: none"> – Критерии ПБХ: (1) ЩФ >2 ВГН или ГГТП >5 ВГН; (2) АМА >1:40; (3) характерное поражение желчных протоков при гистологическом исследовании – Критерии АИГ: (1) АЛТ >5 ВГН; (2) IgG >2 ВГН или ASMA+; (3) умеренный или тяжелый пограничный гепатит при гистологическом исследовании • Желательно гистологическое исследование
--	---

1.8.2. Классификация ПСХ

ПСХ классифицируется в зависимости от калибра вовлеченных в патологических процесс желчных протоков (Таблица 4), а также морфологически (Таблица 5) [4-6].

Таблица 4. Варианты ПСХ

Вариант	Особенности
ПСХ с вовлечением крупных желчных протоков	<ul style="list-style-type: none"> • наиболее частый вариант • поражает крупные внутри- и внепеченочные желчные протоки; • подтверждается холангиографически; • диагностируется на основании характерных клинических, биохимических и морфологических изменений
ПСХ с вовлечением мелких желчных протоков	<ul style="list-style-type: none"> • редкий вариант (1,7%); • поражает мелкие желчные внутрипеченочные протоки, не видимые при холангиографии; • подтверждается морфологически
Синдром перехлеста АИГ-ПСХ	<ul style="list-style-type: none"> • чаще у детей (35%), нежели взрослых (10%); • присутствуют серологические и гистологические особенности АИГ в сочетании с характерными для ПСХ холангиографическими данными

Таблица 5. Морфологические стадии ПСХ

Стадия	Изменения
I	<ul style="list-style-type: none"> • увеличение, отек и рубцовые изменения портальных триад, инфильтрация мононуклеарными клетками, частичные некрозы и разрушение отдельных желчных протоков. Пролиферация междольковых желчных протоков с наличием моно- и полиморфонуклеарных клеток (выраженность воспаления меньше, чем при ПБЦ)
II	<ul style="list-style-type: none"> • развитие фиброза в портальных триадах, распространяющегося в

	окружающую паренхиму
III	• мостовидный фиброз, выраженная дуктопения
IV	• цирроз

Для оценки состояния компенсации больных циррозом печени в исходе ПБХ и ПСХ применяются модифицированные классификации Child-Turcotte-Pugh, представленная в таблице 6, а также MELD.

Таблица 6. Модифицированная Классификация по Child-Turcotte-Pugh

Параметры/ Баллы	1	2	3
Общий билирубин, мкмоль/л	17-70	70-170	>170
Альбумин, г/л	35<	28-35	<28
ПТИ или МНО	70%< <1,7	40-70% 1,7-2,3	<40%> >2,3
Асцит	Нет	Умеренный	Выраженный
Энцефалопатия	Нет	1-2 степени	3-4 степени

5-6 баллов: класс А, 7-9 баллов: класс В, 10 -15 баллов: класс С

1.8.3. Осложнения первичных холестатических заболеваний

Осложнения ПБХ и ПСХ могут быть классифицированы как осложнения прогрессирующего заболевания (цирроза) печени, осложнения холестаза и осложнения со стороны желчевыводящих путей (таблица 7) [1-7, 10].

Таблица 7. Осложнения ПБХ и ПСХ

Осложнения ЦП	<ul style="list-style-type: none"> • ВРВ пищевода, желудка и кровотечения из них • асцит • спонтанный бактериальный перитонит • гепаторенальный синдром • печеночная энцефалопатия • ГЦК
Осложнения холестаза (более характерны для ПБХ)	<ul style="list-style-type: none"> • дерматит • остеопения, остеопороз • стеаторея • мальабсорбция • дефицит жирорастворимых витаминов • гиперхолестеринемия • ксантоматоз • ЖКБ
Осложнения со стороны желчевыводящих путей (характерны для ПСХ)	<ul style="list-style-type: none"> • доминантные билиарные стриктуры • бактериальный холангит • ЖКБ (холедохолитиаз) • холангиокарцинома • карцинома желчного пузыря

1.8.4. Ассоциированные заболевания

Существует ряд заболеваний, ассоциированных с ПБХ и ПСХ, данные по которым представлены в Таблице 8 [1-7, 10].

Таблица 8. Заболевания, ассоциированные с ПБХ и ПСХ

Заболевания	ПБХ	ПСХ
Гастроэнтерологические	<ul style="list-style-type: none"> • ЖКБ • ВЗК • Целиакия 	<ul style="list-style-type: none"> • ВЗК (ЯК, болезнь Крона) • Колоректальный рак • Панкреатит • Целиакия
Эндокринные	<ul style="list-style-type: none"> • Тиреоидит Hashimoto 	<ul style="list-style-type: none"> • Тиреоидит • АИГ 1 типа
Ревматологические	<ul style="list-style-type: none"> • Системная склеродермия • CREST-синдром syndrome • Синдром Sjogren • Ревматоидный артрит • Синдром Raynaud 	<ul style="list-style-type: none"> • Ревматоидный артрит • Саркоидоз
Другие	<ul style="list-style-type: none"> • Легочный интерстициальный фиброз • Почечный тубулярный ацидоз (проксимальный, дистальный) • Гематологические заболевания 	

NB! При постановке диагноза необходимо указать нозологическую форму, биохимическую или гистологическую активность, стадию заболевания, осложнения холестаза, а также осложнения прогрессирующего заболевания (цирроза) печени и ассоциированные заболевания. В диагнозе ПБХ необходимо также отразить особые формы, а в диагнозе ПСХ – отразить калибр пораженных желчных протоков.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

Диагностические критерии:

2.1. Жалобы, предъявляемые пациентами с ПБХ и ПСХ, представлены в Таблице 9 [1-7, 10].

Таблица 9. Жалобы при холестатических заболеваниях

Наименование	ПБХ	ПСХ
Симптомы холестатических заболеваний	<ul style="list-style-type: none"> • отсутствие клинических симптомов; • общая слабость, утомляемость; • симптомы холестаза; • потемнение кожи; • кожный зуд, расчесы; • симптомы комплекса Sicca; • желтуха; 	<ul style="list-style-type: none"> • боль в правом верхнем квадранте; • живота; • кожный зуд; • желтуха; • повышение температуры тела

	<ul style="list-style-type: none"> • дискомфорт в правом подреберье; • возможна бессонница, депрессия и другие когнитивные дисфункции; • боли в костях, уменьшение роста, патологические переломы (признаки остеопороза) 	
Симптомы и осложнения ЦП	<ul style="list-style-type: none"> • кровотечения и мелена; • асцит и другие проявления портальной гипертензии; • нарушения сознания и другие проявления ПЭ; • симптомы ГЦК 	
Симптомы ассоциированных заболеваний	<ul style="list-style-type: none"> • ксерофтальмия и/или ксеростомия при синдроме Sjogren; • сухой синдром; • тиреоидит Хашимото; • РА; • симптомы и осложнения других сопутствующих АИЗ; • ВЗК (чаще при ПСХ) 	

Варианты манифестация холестатических заболеваний отражены в Таблице 10.

Таблица 10. Манифестация холестатических заболеваний

Симптомы	Комментарии
Зуд (50%)	<ul style="list-style-type: none"> • Может возникнуть во время беременности и ошибочно диагностироваться как «зуд беременных»
Слабость (20%-50%)	<ul style="list-style-type: none"> • Одна из основных причин ухудшения качества жизни • Существует так называемый центральный компонент, который часто связан с когнитивными нарушениями (плохая память и концентрация), что может быть ошибочно интерпретировано как ПЭ, особенно у пациентов с отсутствием ЦП
Кожные проявления (40%)	<ul style="list-style-type: none"> • Гиперпигментация (25-50%, из-за отложения меланина) • Реже ксантомы, ксантелазмы, ксероз, дерматографизм, грибковые инфекции
Комплекс Sicca	<ul style="list-style-type: none"> • Широко распространен, включает сухость глаз и/или сухость во рту, а также дисфагию и сухость влагалища • Симптомы комплекса Sicca необходимо дифференцировать с синдромом Sjogren
Системные проявления	<ul style="list-style-type: none"> • РА (5-10%), ПБХ-артрит (10%, РФ-негативный синовит с вовлечением 1 или более суставов) • Синдром Sjogren (40-50%) с кератоконъюнктивитом и ксеростомией • Склеродермия (5-15%, в 50% возникает перед проявлениями ПБХ)

Другие симптомы	<ul style="list-style-type: none"> • Дискомфорт в правом верхнем квадранте живота • Остеопороз (из-за ингибирования остеобластов токсинами), остеомалация, дефицит витамина холикальцеферола • Когнитивные расстройства (памяти, концентрации) • Осложнения ЦП: кровотечение из ВРВ, асцит, печеночная энцефалопатия
-----------------	--

2.2. Физикальное обследование

Результаты физикального обследования пациентов с ПБХ и ПСХ отражены в Таблице 11 [1-7, 10].

Таблица 11. Физикальное обследование пациентов с холестатическими заболеваниями

Проявления	ПБХ	ПСХ
Пол/возраст	<ul style="list-style-type: none"> • Женщины • 40-60 лет 	<ul style="list-style-type: none"> • Мужчины • 25-45 лет
Кожные проявления	<ul style="list-style-type: none"> • Гиперпигментация • Экскориации • Ксантелазмы, ксантомы • Желтуха 	<ul style="list-style-type: none"> • Зуд • Желтуха
Гепатоспленомегалия	<ul style="list-style-type: none"> • Гепатомегалия (70%) ~ с прогрессированием • Спленомегалия (5% при обращении) чаще свидетельствует о портальной гипертензии 	<ul style="list-style-type: none"> • Спленомегалия • Абдоминальная боль
Проявления ЦП	<ul style="list-style-type: none"> • Сосудистые звездочки • Атрофия височных мышц и проксимальных мышц конечностей • Асцит, отеки 	<ul style="list-style-type: none"> • Асцит • Энцефалопатия
Кольцо Kayser-Fleischer	<ul style="list-style-type: none"> • Вследствие накопления меди • Необходимо дифференцировать от болезни Wilson 	Менее характерно
Другие проявления	<ul style="list-style-type: none"> • Остеопороз 	<ul style="list-style-type: none"> • ВЗК в анамнезе • Слабость • Потеря веса • Лихорадка • Стеаторея

2.3. Лабораторные исследования

2.3.1. Основные (обязательные) лабораторные исследования включают (УД А) [1-6,11-14]:

- ОАК с подсчетом тромбоцитов:

- в целях выявления цитопении у пациентов с ЦП и его осложнениями;
- в целях выявления острофазовых показателей у пациентов с инфекциями при ЦП, а также осложненным (гнойным) холангитом при ПСХ.
- Биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин, прямой билирубин, непрямой билирубин, альбумин, гамма-глобулины, общий холестерин и фракции, ТГ, креатинин, мочевины, глюкоза):
 - в целях выявления цитолитического синдрома (таблица 12), холестатического синдрома, синдромов печеночно-клеточной недостаточности и иммунного воспаления;
 - в целях оценки липидного и углеводного обмена.
- Коагулограмма: МНО или ПВ
 - входит в перечень ФПП;
 - служит для оценки печеночно-клеточной недостаточности.
- Определение АМА (АМА-М2) в крови:
 - специфичный иммунологический маркер ПБХ.
- Определение Anti-sp100, Anti-gp210 в крови:
 - специфичные иммунологические маркеры АМА-негативного ПБХ;
 - исследуются у АМА-негативных пациентов с подозрением на ПБХ.
- Определение ANA (ANAs) в крови:
 - иммунологический маркер АМА-негативного ПБХ и сочетанного АИГ;
 - исследуется у АМА-негативных пациентов с подозрением на ПБХ или подозрением на АИГ.
- Определение р-ANCA в крови:
 - иммунологический маркер ПСХ .
- Определение IgM в крови:
 - иммунологический маркер ПБХ;
 - входит в шкалы оценки эффективности УДХК.
- Определение АФП в крови:
 - маркер гепатоцеллюлярной карциномы;
 - используется в целях скрининга.
- Определение СА 19-9 в крови:
 - маркер холангиокарциномы;
 - используется в целях скрининга при ПСХ.

По результатам АЛТ, АСТ возможно определение биохимической активности гепатита (Таблица 12).

Таблица 12. Степень биохимической активности гепатита

Степень активности	АЛТ (АСТ)
Минимальная	<ВГН
Слабовыраженная	<5 ВГН

Умеренная	5-10 ВГН
Выраженная	> 10 ВГН

2.3.2. Дополнительные лабораторные обследования включают (УД А-В)[1-6, 11-14]:

- биохимический анализ крови (протеинограмма, церулоплазмин, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, желчные кислоты, ионизированный кальций, фосфор);
- определение 25-ОН витамина D, фолиевой кислоты, витамина В₁₂, эритропоэтина, остеокальцина в крови;
- определение желчных пигментов в моче;
- определение IgG в крови;
- определение IgG4 в крови;
- определение ANCA combi, ANF, Anti-SLA-1, Anti-SLA/LP, Anti-LKM-1, Anti-LC-1 в крови;
- определение фекального кальпротектина;
- определение HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HCV в крови;
- определение группы крови;
- определение резус-фактора;
- ОАМ;
- копрограмма.

2.4. Инструментальные исследования:

2.4.1. Основные (обязательные) инструментальные обследования представлены в Таблице 13 (УД А) [1-6].

Таблица 13. Обязательные инструментальные исследования

ПБХ	ПСХ
<ul style="list-style-type: none"> • УЗИ органов брюшной полости <ul style="list-style-type: none"> - в целях оценки признаков прогрессирующего заболевания печени, наличия сосудистых тромбозов, ГЦК, холангиокарциномы, а также исключения причин вторичного холестаза • Непрямая эластография печени <ul style="list-style-type: none"> - в целях определения стадии заболевания печени 	<ul style="list-style-type: none"> • МРХПГ: <ul style="list-style-type: none"> - исследование 1 линии в целях верификация диагноза ПСХ • ЭРХПГ: <ul style="list-style-type: none"> - целесообразна, если результаты МРХПГ и биопсии печени сомнительны или данные методы противопоказаны; - выполняется под седацией; - необходимо взвесить риски в сравнении с потенциальной пользой; - перед ЭРХПГ у пациентов с ПСХ показано

	<p>профилактическое назначение антибиотиков;</p> <ul style="list-style-type: none"> - перед или после ЭРХПГ в целях профилактики панкреатита целесообразно назначение индометацина (100 мг) или диклофенака (150 мг) ректально; - рекомендован отбор дуэктальных проб (щеточная цитология, эндобилиарные биопсии) в составе первичного обследования для постановки диагноза и определения стадии подозреваемой холангиокарциномы у пациентов с ПСХ. <ul style="list-style-type: none"> • Илеоколоноскопия: <ul style="list-style-type: none"> - показана всем пациентам с установленным диагнозом ПСХ в целях исключения ассоциированных ВЗ; - выполняется под внутривенной седацией; - рекомендовано использование витальных методов окрашивания (хромоскопии), NBI или других видов узкоспектральной эндоскопии с прицельными биопсиями
--	--

Непрямая эластография печени – метод, валидизированный с использованием аппарата FibroScan, преимущественно для вирусного гепатита С. Тем не менее, существуют рекомендации по интерпретации результатов у пациентов с хроническими холестатическими заболеваниями (Таблица 14) [15-17].

Таблица 14. Интерпретация результатов непрямо́й эластографии печени

Стадия, соотносимая с METAVIR	кПа
F0- F1	1-7
F2	7-11
F2-F3	11-15
F3	15-16
F3-F4	16 – 17,5
F4	17,5 и выше

2.4.2. Дополнительные инструментальные обследования, проводимые на амбулаторном уровне, представлены в Таблице 15 (УД А-В) [1-6].

Таблица 15. Дополнительные инструментальные обследования

ПБХ	ПСХ
<ul style="list-style-type: none"> • ЭГДС; • УЗДГ сосудов печени и селезенки; • УЗИ плевральных полостей; • Биопсия печени; • КТ или МРТ ОБП с внутривенным контрастным усилением; • ЭКГ; • Рентгенография органов грудной клетки. 	

<ul style="list-style-type: none"> • МРХПГ; • Илеоколоноскопия; • Рентгеновская двуэнергетическая денситометрия поясничного отдела позвоночника и шейки бедра (по показаниям); • Рентгенологическое обследование грудного и поясничного отдела позвоночника в боковой проекции при наличии клинических проявлений остеопоротических переломов позвонков. 	<ul style="list-style-type: none"> • Эндоскопическое УЗИ, включая внутривисцеральное УЗИ [IDUS]; • Холангиоскопия; • Зондовая конфокальная лазерная эндомикроскопия (pCLE).
--	--

2.4.3. Морфологическое исследование печени при холестатических заболеваниях, согласно существующим рекомендациям международных сообществ, в настоящее время не является обязательным и выполняется по показаниям у отдельных групп пациентов [1,4,6].

При ПБХ морфологическое исследование обосновано у пациентов с отсутствием ПБХ-специфических антител, а также при предполагаемых сочетанных АИГ, и других аутоиммунных заболеваниях, а также НАСГ (УД А). Характерной гистологической особенностью ПБХ является хронический негнойный деструктивный холангит. Морфологическая классификация (стадии) ПБХ приведены в Таблице 2.

При ПСХ морфологическое исследование обосновано у пациентов с вовлечением мелких желчных протоков (УД А). Характерными гистологическими особенностями являются: незначительная или умеренная инфильтрация преимущественно лимфоцитами (реже нейтрофилами и эозинофилами), а также портальный фиброз по типу «луковой шелухи» вокруг желчных канальцев. Морфологическая классификация (стадии) ПБХ приведены в Таблице 5.

2.5. Критерии диагностики холестатических заболеваний печени с учетом результатов обследования приведены в Таблице 16 (УД А) [1-6].

Таблица 16. Критерии диагностики холестатических заболеваний

Критерии	ПБХ	ПСХ
Основные	Один из следующих: <ul style="list-style-type: none"> • Повышение активности ЩФ в сочетании с наличием АМА (АМА М2) в титре > 1:40 • При АМА негативном ПБХ: наличие холестаза (повышение активности ЩФ и/или ГГТП) в сочетании со 	Сочетание следующих: <ul style="list-style-type: none"> • Типичные данные холангиографии: мультифокальные стриктуры (стенозы/дилатации) внутри- и/или внепеченочных желчных протоков) • Отсутствие причин вторичного

	<p>специфической иммунофлюоресценцией ANA (ядерные точки, перинуклеарные ободки) или наличием anti-sp100, anti-gr2108</p> <ul style="list-style-type: none"> • У пациентов с отсутствием ПБХ-специфических антител, а также при предполагаемых сочетанных АИГ, других аутоиммунных заболеваниях и НАСГ: гистологические признаки хронического негнойного деструктивного холангита 	<p>склерозирующего холангита, в том числе, вследствие оперативных вмешательств на желчных протоках и других причин</p>
Дополнительные	<ul style="list-style-type: none"> • Характерные гистологические данные • Повышение уровня IgM 	<ul style="list-style-type: none"> • Характерные гистологические данные • Сопутствующее ВЗК (ЯК в 70-90%); • Наличие p-ANCA (70%) • Сывороточные маркеры холестаза (в основном ЩФ)

Критерии диагностики особых форм ПБХ приведены в Таблице 3.

2.6. Показания для консультации специалистов:

- консультация инфекциониста при подозрении на острый вирусный гепатит, инфекционную диарею (при сопутствующих ВЗК), интеркуррентные инфекции;
- консультация онколога, хирурга при подозрении на опухоли печени и панкреатобилиарной зоны;
- консультация кардиолога при планировании оперативного лечения;
- консультация анестезиолога при планировании оперативного лечения;
- консультация эндокринолога при наличии гормональных нарушений и остеопороза;
- консультация офтальмолога при подозрении на болезнь Wilson, сопутствующий синдром Sjogren;
- консультация стоматолога при ксеростомии;
- консультация гематолога при развитии ЖДА, фолиево-дефицитной и В12-дефицитной анемиях;
- консультация ревматолога при сопутствующих диффузных заболеваниях соединительной ткани и наличии остеопороза;
- консультация невропатолога с целью дифференциального диагноза когнитивных нарушений.

2.7 Алгоритм диагностики ПБХ, ПСХ представлен на схеме 1.

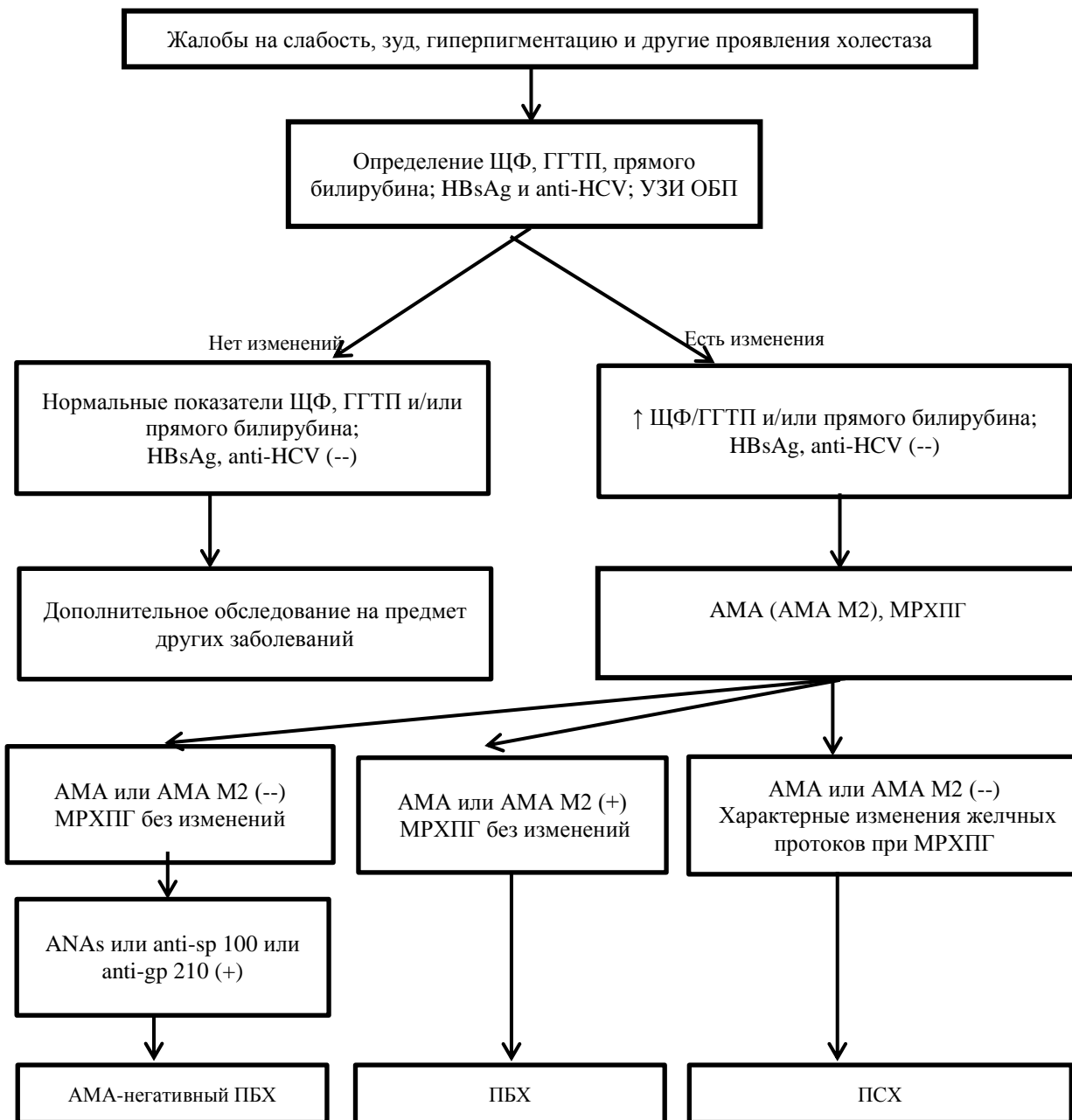


Схема 1. Диагностический алгоритм ПБХ, ПСХ

2.8. Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований при заболеваниях, протекающих с симптомами холестаза, представлен в Таблице 17 [1-6].

Таблица 17. Дифференциальный диагноз ПБХ и ПСХ

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследование	Критерии диагноза
Холедохолитиаз	Клинико-лабораторные симптомы холестаза	УЗИ, МРХПГ, ЭРХПГ, ЧЧХГ	Наличие конкрементов в желчном пузыре и желчных протоках
Опухоли панкреатобилиарной зоны	Клинико-лабораторные симптомы холестаза	Онкомаркеры, УЗИ, МРХПГ, ЭРХПГ, ЧЧХГ, биопсия печени	Наличие опухоли панкреатобилиарной зоны
Алкогольный гепатит	Клинико-лабораторные симптомы холестаза	АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, УЗИ ОБП, биопсия печени, анамнез, опросники CAGE, AUDIT	Злоупотребление алкоголем в анамнезе, другие проявления алкоголизма, повышение активности ГГТП, АСТ, соотношения АСТ/АЛТ >1, макроцитоз, В12- фолиево-дефицитная анемия, гистологическая картина
ОВГ	Клинико-лабораторные симптомы холестаза	HBsAg (качественный тест), HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc /IgM, anti-HBc /IgG, anti-HDV IgM, anti-HDV total, anti-HCV, anti-HAV IgM, IgG	(+) маркеры ВГ
Лекарственное повреждение печени	Клинико-лабораторные симптомы холестаза	Связь с приемом гепатотоксичных препаратов, RUCAM и другие валидизированные шкалы, генетические исследования, биопсия печени	Применение гепатотоксичных препаратов в анамнезе, генетическая предрасположенность, характерная гистологическая картина
АИГ	Клинико-лабораторные симптомы холестаза	АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, УЗИ ОБП, биопсия печени, анамнез, аутоантитела (AMA-M2, ANA, anti-LKM-1, anti-SLA), биопсия печени	Наличие аутоантител, цитолиз при нормальной активности ЩФ, ГГТП, характерная гистологическая картина
Поражение костей	Клинико-лабораторные симптомы холестаза	ГГТП, ЩФ, кальций, фосфор, рентген денситометрия, КТ, МРТ	Обнаружение костной деструкции, гиперкальциемии

Гипертиреоз	Клинико-лабораторные симптомы холестаза	ГГТП, ЩФ, гормоны щитовидной железы	↑ уровня гормонов щитовидной железы
IgG4 ассоциированная холангиопатия	Клинико-лабораторные симптомы холестаза	IgG4, ГГТП, ЩФ, УЗИ ОБП	↑ уровня IgG4, мужской пол, поражение поджелудочной железы
Холангиокарцинома	Клинико-лабораторные симптомы холестаза	<ul style="list-style-type: none"> • СА 19-9 • МРХПГ • ЭРХПГ с отбором дуктальных проб (методами щеточной цитологии, эндобилиарных биопсий) при установленном ПСХ в случаях (1) прогрессирующих симптомов (холангита, зуда), (2) быстрого повышения активности ферментов холестаза, (3) формирования новых или прогрессирования существующих стриктур, выявленных при МРХПГ • Флуоресцентная гибридизация in situ (FISH) или эквивалентные методы при сомнительных результатах щеточной цитологии • Эндоскопическое УЗИ, включая внутрипротоковое УЗИ [IDUS] • Холангиоскопия • Зондовая конфокальная лазерная эндомикроскопия (pCLE) 	<ul style="list-style-type: none"> • Наличие холангиокарциномы при первичном или динамическом обследовании пациента с ПСХ подозрительно при резком прогрессировании холестаза, потери веса, повышении СА19-9 и/или развитии новой прогрессирующей доминирующей стриктуры, увеличивающимся объемным образованием • Повышенный сывороточный маркер СА19-9 может служить подтверждением диагноза холангиокарциномы, но обладает низкой специфичностью • Верифицирующие результаты внутрипротокового УЗИ, холангиоскопии, зондовой конфокальной лазерной эндомикроскопии (pCLE) щеточной биопсии или эндобилиарных биопсий или FISH

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ

3.1 Тактика лечения на амбулаторном уровне

Лечение ПБХ и ПСХ предусматривает (УД А) [1-6]:

- немедикаментозные мероприятия;
- базисную лекарственную терапию;
- терапию симптомов (осложнений) холестаза;
- терапию прогрессирующего заболевания печени (цирроза и его осложнений);
- терапию ассоциированных заболеваний.

3.1.1 Немедикаментозное лечение ПБХ, ПСХ включает (УД А-В) [1-6]:

- соблюдение принципов рационального питания, с достаточным потреблением; продуктов, содержащих кальций, жирорастворимые витамины;
- запрет на потребление алкоголя;
- запрет на курение;
- похудание при избытке веса;
- достаточное потребление жидкости;
- умеренная инсоляция (при ПБХ);
- вакцинация против HAV, HBV, по показаниям – против сезонного гриппа.

3.1.2 Медикаментозное лечение:

3.1.2.1 Базисная терапия ПБХ представлена в Таблице 18 (УД А-В) [1-4, 18-23].

Таблица 18. Базисная терапия ПБХ

Препарат	Комментарии
Во всех случаях	
УДХК	<ul style="list-style-type: none">• единственный препарат, продемонстрировавший долгосрочный эффект;• улучшает биохимические, гистологические параметры, удлиняет продолжительность жизни и время до ТП, но не оказывает существенного эффекта у пациентов с продвинутыми стадиями ПБХ;• УДХК назначается пожизненно в дозе 13-15 мг/кг/сутки;• УДХК обычно назначается дважды в день, эффективность аналогична при однократном приеме.
Пациенты с субоптимальным ответом (не-ответом) на УДХК	
Безафибрат *	<ul style="list-style-type: none">• рекомендован JSN (2014 г.) в комбинации с УДХК у пациентов, не отвечающих на монотерапию УДХК;• позитивно влияет на функциональные пробы печени;• 400 мг/сутки;• может вызвать рабдомиолиз, повышение активности трансаминаз и ряд других побочных явлений, противопоказан при печеночной недостаточности.
Фенофибрат	<ul style="list-style-type: none">• рекомендован JSN (2014 г.) в комбинации с УДХК у пациентов, не отвечающих на терапию УДХК;• от 145 мг/сутки до 200 мг/сутки в соответствии с инструкцией применяемого препарата;

	<ul style="list-style-type: none"> • может вызвать рабдомиолиз, повышение активности трансаминаз и ряд других побочных явлений, противопоказан при печеночной недостаточности.
Обетихолевая кислота*	<ul style="list-style-type: none"> • одобрена FDA и рекомендована EASL (2017 г.) для пациентов, не отвечающих на терапию УДХК; • используется в комбинации с УДХК или монотерапии (при непереносимости УДХК); • назначается в начальной дозе 5 мг/сутки с титрованием до 10 мг/сутки в зависимости от переносимости в течение 6 месяцев.

NB! *применять после регистрации на территории РК

Критерии ответа на терапию УДХК приведены в Таблице 19 [24].

Таблица 19. Критерии оценки эффективности УДХК

Название критериев	Период наблюдения	Показатели ответа на терапию
Rochester	6 месяцев	• ЩФ ≤ 2 ВГН или индекс Мейо (Mayo score) $\leq 4,5$
Ehime	6 месяцев	• \downarrow ГГТП $\geq 70\%$ и нормализация ГГТП
Paris I	1 год	• ЩФ ≤ 3 ВГН или уровень АСТ ≤ 2 • Билирубин < ВГН или < 1 мг/дл (17,1 мкмоль/л)
Paris II	1 год	• ЩФ $\leq 1,5$ ВГН или АСТ $\leq 1,5$ ВГН или билирубин < 1 мг/дл (17,1 мкмоль/л)
Barcelona	1 год	• \downarrow ЩФ > 40% или нормализация
Rotterdam	1 год	• Нормализация билиубина и/или нормализация альбумина
Toronto	2 года	• ЩФ < 1,67 ВГН
Japan	2 года	• ЩФ и АЛТ < 1 ВГН – ответ имеется • 1-1,5 ВГН – ответ незначительный • > 1,5 ВГН – ответ отсутствует

Биохимический ответ является наиболее валидизированным инструментом оценки эффективности УДХК (чаще через 12 месяцев), легко применимым в клинической практике для решения вопроса о переходе на следующий этап терапии. Парижские критерии I/II признаны наиболее простыми, удобными и надежными.

Базисная терапия при особых вариантах ПБХ представлена в Таблице 20 (УД А) [1, 2, 14].

Таблица 20. Базисная терапия при особых вариантах ПБХ

Варианты ПБХ	Комментарий
Симптоматическая (продвинутая) стадия	<ul style="list-style-type: none"> • эффект УДХК незначителен у пациентов с выраженной желтухой; • рассматривают показания к ТП.
Бессимптомная	<ul style="list-style-type: none"> • УДХК назначается: <ul style="list-style-type: none"> - при повышении ЩФ > 1,5 ВГН;

стадия	- или повышении АСТ и/или АЛТ.
Ранний ПБХ	<ul style="list-style-type: none"> • лечение не показано; • наблюдение каждые 1-2 года
АМА-негативный ПБХ	<ul style="list-style-type: none"> • лечение соответствует АМА-позитивному ПБХ
Синдром перехлеста ПБХ-АИГ	<ul style="list-style-type: none"> • УДХК; • преднизолон или будесонид (у пациентов без ЦП) в соответствии с рекомендациями по АИГ; • по возможности переходят на монотерапию УДХК после исчезновения признаков АИГ.

3.1.2.2 Терапия основных симптомов/синдромов, встречающихся при ПБХ

Помимо базисной терапии, проводится коррекция симптомов (осложнений) холестаза и ассоциированных заболеваний (Таблица 21) (УД А-В) [1-4, 6, 18-23, 25-29].

Таблица 20. Терапия основных симптомов/синдромов и наиболее частых ассоциированных заболеваний, встречающихся при ПБХ/ПСХ (NB! *применять после регистрации на территории РК)

Симптом/синдром	Тактика / Медикаментозная терапия	Комментарии
Кожный зуд	<ul style="list-style-type: none"> • Базисная терапия ПБХ/ПСХ 	<ul style="list-style-type: none"> • данные представлены в таблице 15
	<ul style="list-style-type: none"> • Немедикаментозная терапия 	<ul style="list-style-type: none"> • увлажняющие, смягчающие средства (на основе экстракта овсяной муки и другие); • прохладные ванны перед сном (без использования мочалки); • психотерапия при сохранении навязчивой привычки чесаться; • лечение ультрафиолетовым облучением (при отсутствии ответа на терапию).
	<ul style="list-style-type: none"> • Секвестранты желчных кислот: <ul style="list-style-type: none"> - Холестирамин* 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 линия терапии кожного зуда; • 4-16 г/сутки, до и после завтрака, за 3-4 часа до или после приема УДХК; • реабсорбируя пруритогены (желчные кислоты), уменьшает их всасывание; • вызывает вздутие живота, запор, диарею, тошноту, влияет на абсорбцию дигоксина, варфарина, пропранолола и тиазидных диуретиков.
	<ul style="list-style-type: none"> • Антибиотики <ul style="list-style-type: none"> - Рифампицин 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 линия терапии кожного зуда; • 150-600 мг/сутки; • индуцирует микрососмальное окисление; • гепатотоксичен, необходим мониторинг функциональных проб печени каждые 6-12 недель.
	<ul style="list-style-type: none"> • Опиатные антагонисты <ul style="list-style-type: none"> - Налтрексон 	<ul style="list-style-type: none"> • 3 линия терапии кожного зуда; • 12,5-50 мг/сутки; • вызывает синдром отмены, потерю аппетита, возбудимость, расстройства ЖКТ; • противопоказан при опиатной зависимости.

	<ul style="list-style-type: none"> • Ингибиторы серотонина <ul style="list-style-type: none"> - Сертралин - Габапентин 	<ul style="list-style-type: none"> • 4 линия терапии кожного зуда; • сертралин: 25-100 мг/сутки; • габапентин: 300-1800 мг/сутки; • могут вызвать сонливость, тошноту, головокружение, слабость .
	<ul style="list-style-type: none"> • Барбитураты <ul style="list-style-type: none"> - Фенobarбитал - Комбинированные препараты, содержащие фенobarбитал 	<ul style="list-style-type: none"> • при отсутствии возможности применения препаратов 1-4 линии терапии кожного зуда; • 90 мг перед сном; • могут вызвать сонливость в первые недели приема.
	Антигистаминные препараты	<ul style="list-style-type: none"> • при отсутствии возможности применения препаратов 1-4 линии терапии кожного зуда; • эффективны в 50%.
Гиперхолестеринемия	<ul style="list-style-type: none"> • Немедикаментозное лечение 	<ul style="list-style-type: none"> • нет доказательств коронарного риска гиперхолестеринемии при ПБХ; • пациентам без других факторов риска показаны диетотерапия и физические упражнения; • у пациентов с другими факторами риска лечение соответствует общим принципам, однако, назначение статинов не рекомендуется, кроме случаев самостоятельного метаболического заболевания.
Ксантоматоз	<ul style="list-style-type: none"> • Плазмаферез с 1-2 недельными интервалами 	<ul style="list-style-type: none"> • особенно при ладонном ксантоматозе
Остеопороз	<ul style="list-style-type: none"> • Препараты кальция 	<ul style="list-style-type: none"> • суточная потребность 1000-1200 мг/сутки; • чаще используются препараты содержащие комбинацию кальция и витамина холикальцеферола.
	<ul style="list-style-type: none"> • Бифосфонаты <ul style="list-style-type: none"> - Алендроновая кислота - Ибандроновая кислота - Золендроновая кислота 	<ul style="list-style-type: none"> • алендроновая кислота: 70 мг внутрь 1 раз в неделю (или по 10 мг ежедневно); • ибандроновая кислота: 150 мг внутрь 1 раз в месяц (желательно в один и тот же день каждого месяца) или 3 мг в/в болюсно 1 раз в 3 месяца; • золендроновая кислота: 5 мг в/в ежегодно;

		<ul style="list-style-type: none"> • таблетированные формы противопоказаны у пациентов с кислотным рефлюксом и ВРВ
	<ul style="list-style-type: none"> • Терипаратид 	<ul style="list-style-type: none"> • 250 мкг подкожно ежедневно; • препарат выбора при выраженном остеопорозе (в случаях переломов в анамнезе) и неэффективности бифосфонатов.
Мальабсорбция	<ul style="list-style-type: none"> • Немедикаментозное лечение 	<ul style="list-style-type: none"> • показано снижение потребляемого жира и введение в рацион среднецепочных триглицеридов и длинноцепочных жирных кислот (растительных масел) до 60 мл/сутки в чистом виде, либо при приготовлении блюд
Дефицит витамина Ретинола	<ul style="list-style-type: none"> • Заместительная терапия <ul style="list-style-type: none"> - витамин ретинол 	<ul style="list-style-type: none"> • дефицит возникает у 30% пациентов с ПБХ, клинически не проявляется • ретинол: внутрь по 15000 ЕД/сутки в 3 приема
Дефицит витамина Холекальциферол	<ul style="list-style-type: none"> • Заместительная терапия <ul style="list-style-type: none"> - витамин холикальцеферол 	<ul style="list-style-type: none"> • дефицит может привести к остеомаляции; • оценивается по содержанию в крови 25-гидроксивитамина D (метаболита, продуцируемого в печени); • при содержании менее 30 нмоль/л: Холекальциферол 20000 ЕД/сутки в течение 15 дней с последующим длительным приемом 800-1600 ЕД/сутки; • при содержании 30-50 нмоль/л: Холекальциферол 400-800 ЕД/сутки; • рекомендуются пищевые источники витамина D: жирная рыба, рыбный жир, красное мясо, яичный желток.
Дефицит витамина Токоферол	<ul style="list-style-type: none"> • Заместительная терапия <ul style="list-style-type: none"> - витамин токоферол 	<ul style="list-style-type: none"> • дефицит встречается редко, за исключением тяжелых случаев ПБХ, требующих трансплантацию; • токоферол: 400-1000 ЕД/сутки.
Дефицит витамина Менадион	<ul style="list-style-type: none"> • Заместительная терапия <ul style="list-style-type: none"> - витамин менадион 	<ul style="list-style-type: none"> • дефицит встречается редко, но может возникать при приеме холестирамина*; • оценивается по ПВ; • менадион: 15-30 мг/сутки (обычно по 4 дня с 4-дневными перерывами или в зависимости от клинической ситуации).

Гипотиреоз	<ul style="list-style-type: none"> Стандартная заместительная терапия <ul style="list-style-type: none"> левотироксин натрия 	<ul style="list-style-type: none"> 12,5-200 мкг/сутки в один прием за 20-30 мин до еды
Анемия	<ul style="list-style-type: none"> Эпоэтин альфа 	<ul style="list-style-type: none"> при низком уровне эритропоэтина (менее 4 ЕД/л) в крови; по согласованию с гематологом.
	<ul style="list-style-type: none"> Железосодержащие препараты 	<ul style="list-style-type: none"> при наличии ЖДА; железа сульфат 400-600 мг/сутки внутрь; при непереносимости пероральных форм - железа III гидроксид-декстрановый комплекс 100 мг/сутки парентерально; с осторожностью у пациентов с ЦП.
	<ul style="list-style-type: none"> Препараты фолиевой кислоты, витамина В₁₂ 	<ul style="list-style-type: none"> при В₁₂ / фолиево-дефицитной анемии; цианкобаламин: 500-1000 мг/сутки; фолиевая кислота: 1-2 мг/сутки; в зависимости от состояния доза может быть увеличена до 5 мг/сутки.
	<ul style="list-style-type: none"> Пропранолол, Карведилол Эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен TIPS ТП 	<ul style="list-style-type: none"> в случаях, когда причиной анемии является кровотечение из ВРВ или портальная гастропатия
Стеаторея	<ul style="list-style-type: none"> Диета с низким содержанием жира Среднецепочные триглицериды 	<ul style="list-style-type: none"> в целях снижения поступления желчи в кишечник
	<ul style="list-style-type: none"> Ферменты (липаза) 	<ul style="list-style-type: none"> при сопутствующей недостаточности поджелудочной железы
	<ul style="list-style-type: none"> Аглутиновая диета 	<ul style="list-style-type: none"> при сопутствующей целиакии
	<ul style="list-style-type: none"> Антибактериальная терапия <ul style="list-style-type: none"> Рифаксимин Метронидазол 	<ul style="list-style-type: none"> при синдроме избыточного бактериального роста
Комплекс Sicca	<ul style="list-style-type: none"> «Искусственная слеза», Циклоспорин* (глазная) 	<ul style="list-style-type: none"> при ксерофтальмии

	эмульсия)	
	<ul style="list-style-type: none"> • Питье / заменители слюны • Пилокарпин, цевимелин* 	• при ксеростомии и дисфагии
	<ul style="list-style-type: none"> • Увлажняющие крема 	• при сухости губ, влагалища

NB! *применять после регистрации на территории РК

3.1.2.3 Лекарственная терапия ПСХ

На данный момент не показано достоверного влияния какого-либо лекарственного средства на исходы и продолжительность жизни у пациентов с ПСХ. Целесообразно использование УДХК (в среднем 20 мг/кг/сутки) на неопределенно долгое время, что улучшает биохимические показатели, однако не предотвращает развитие билиарных стриктур, не снижает нуждаемость в ТП и летальность (УД С). При присоединении воспаления, гнойных осложнений показана комбинация с метронидазолом или другими антибактериальными препаратами (цефтриаксон, ципрофлоксацин, левофлоксацин, ванкомицин и другие) (УД А).

Синдром пережлеста ПСХ с АИГ лечится в соответствии с протоколом АИГ.

При возникновении осложнений холестаза терапия соответствует таковой при ПБХ [4, 6].

3.1.2.4. Лекарственная терапия осложнений цирроза печени

В случаях цирротической стадии ПБХ и ПСХ терапия осложнений ЦП проводится согласно соответствующим клиническим протоколам.

3.1.2.5. Лекарственная терапия ассоциированных заболеваний

Лечение ассоциированных с ПБХ и ПСХ заболеваний проводится согласно соответствующим клиническим протоколам.

3.1.2.6. ПБХ и беременность

Менеджмент ПБХ при беременности осуществляется с учетом следующих положений (УД А-В) [1]:

- беременность у пациенток с ПБХ при отсутствии ЦП, в целом, протекает удовлетворительно;
- пациенткам с ПБХ, планирующим беременность, а также беременным с ПБХ, требуется консультация и наблюдение квалифицированного гастроэнтеролога;
- согласно рекомендациям EASL (2017 г.), во время беременности показано продолжение приема УДХК;
- терапия кожного зуда и других проявлений холестаза осуществляется с учетом профиля безопасности препаратов во время беременности в соответствии с утвержденными инструкциями по применению;
- у пациенток с ЦП в исходе ПБХ беременность сопряжена с высокими рисками осложнений со стороны матери и плода, в связи с чем абсолютно противопоказана и рекомендовано соблюдение контрацепции.

3.1.2.7. Перечень основных лекарственных средств на амбулаторном уровне представлен в Таблице 21.

Таблица 21. Перечень основных лекарственных средств на амбулаторном уровне

МНН	Фармакотерапевтическая группа	Дозировка	УД
Урсодезоксихолевая кислота	Препараты желчных кислот Код АТХ: А05АА02	Капсулы 250, 300, 450 мг	А

3.1.2.8. Перечень дополнительных лекарственных средств на амбулаторном уровне представлен в Таблице 22.

Таблица 22. Перечень дополнительных лекарственных средств на амбулаторном уровне

МНН препарата	Фармакотерапевтическая группа	Дозировка	УД
Будесонид	Глюкокортикостероиды Код АТХ: R03BA02	Капсула 3 мг	В
Преднизолон	Стероиды Код АТХ: H02AB06	Таблетка 5 мг	В
Метилпреднизолон	Стероиды Код АТХ: H02AB04	Таблетка 4, 16 мг	В
Обетихолевая кислота*	Препараты желчных кислот Селективный агонист фарнезоидного X-рецептора (FXR) Код АТХ: A05AA04	Таблетка 10 мг	В
Фенофибрат	Гиполипидемический препарат Код АТХ: C10AB05	Таблетка 145, 160 мг	С
Безафибрат*	Гиполипидемический препарат Код АТХ: C10AB02	Таблетка 200 мг	С
Хлоропирамин	<u>Антигистаминные препараты для системного действия</u> Код АТХ: R06AC53	Р-р для в/в и в/м введения 20 мг/ 1 мл	В
Фенобарбитал, комбинированные препараты, содержащие фенобарбитал	Барбитураты и их производные Код АТХ: N03AA02	Таблетка 100 мг	В
Холестирамин*	Гиполипидемические препараты Код АТХ: C10AC01	Порошок во флаконах по 500 г и в пакетах по 4 г; таблетки для разжевывания 1,5 г; суспензия для приема внутрь 3 г во флаконах	В
Рифампицин	Противомикробные препараты для системного использования Код АТХ: J04AB02	Капсула 150 мг	В
Налтрексон	Средства для коррекции нарушений при алкоголизме, токсико- и	Капсула 50 мг	В

	наркомании Код АТХ: N07BB04		
Сертралин	Антидепрессанты Код АТХ: N06AB06	Таблетка, покрытая оболочкой (50 мг, 100 мг)	В
Габапентин	Противоэпилептическое средство Код АТХ: N03AX12	Капсула 300 мг	В
Кальцитриол	Витамин D и его аналоги Код АТХ: D05AX02	Капсула 0,25 мкг, 0,5 мкг	А
Кальций Д3	Препараты кальция Код АТХ: A12AA20	Таблетка: кальция карбонат 1250 мг, холекальциферол (витамин D3) 5.0 мкг (200 МЕ)	А
Кальция карбонат, Холекальциферол (витамин D3)	Препараты кальция Код АТХ: A12AX	Таблетка: кальция карбонат 1250 мг, холекальциферол (витамин D3) 5.0 мкг (200 МЕ)	А
Альфакальцидол	Витамин D и его аналоги Код АТХ: A11CC03	Капсула (0,25 мкг, 1 мкг); раствор для приема внутрь в масле (9 мкг/мл)	А
Алендронат	Бисфосфонаты Код АТХ: M05BA04	Таблетка 10 мг, 70 мг	А
Ибандроновая кислота	Бисфосфонаты Код АТХ: M05BA06	Таблетка 150 мг, Раствор для в/в введения	А
Золедроновая кислота	Бисфосфонаты Код АТХ: M05BA08	Концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 мл (1 флакон)	А
Терипаратид	Терипаратид Код АТХ: H05AA02	Раствор для подкожного введения, 250 мкг/мл	А
Витамин ретинол	Витамины Код АТХ: A11C A01	Таблетка, содержащая по 30 мг витамина А	А
Витамин токоферол	Витамины Код АТХ: A11HA03	Капсула 100 МЕ, 200 МЕ	А
Витамин менадион	Антигеморрагические средства Код АТХ: B02BA	Таблетка 15 мг	А
Левотироксин	Препараты для лечения заболеваний щитовидной	Таблетка 25 мкг, 50 мкг, 100 мкг	А

	железы Код АТХ: Н03АА01		
Железа сульфат	Препараты двухвалентного железа для перорального применения Код АТХ: В03АА07	Драже (325 мг железа) Таблетки пролонгированного действия (80 мг железа)	А
Цианокобаламин	Стимуляторы гемопоэза Код АТХ: В03В А01	Раствор для инъекций 0,05%, 0,02% (500, 200 мкг/мл)	А
Фолиевая кислота	Витамины: Код АТХ: В03ВВ01	Таблетка 1 мг	А
Метронидазол	Противомикробные препараты Код АТХ: G01AF01	Раствор для инфузий содержит метронидазола 5 мг/мл; Таблетка 250, 500 мг	В
Цефтриаксон	Противомикробные препараты Код АТХ: J01DD04	Порошок 1 г для приготовления раствора для в/в и в/м введения	В
Ципрофлоксацин	Противомикробные препараты Код АТХ: J01MA02	Раствор для инъекций 2 мг/мл, таблетка 250 мг, 500 мг	В
Пилокарпин	Препараты для лечения заболеваний глаз Код АТХ: S01EB01	Раствор (капли глазные) 10 мг/мл	В
Цевимелин*	Парасимпатомиметики Код АТХ: N07AX03	Таблетка 30 мг	А
Циклоспорин*	Препараты для лечения заболеваний глаз Код АТХ: S01XA18	Капли глазные 0,05% 1 мл	В
Панкреатин	Пищеварительное ферментное средство Код АТХ: А09АА02	Кишечнорастворимые мини-микросферы 10 000, 25 000 ЕД	А

NB! * применять после регистрации на территории РК

3.2 Хирургическое вмешательство: нет.

3.3 Дальнейшее ведение:

3.3.1 Динамическое наблюдение за пациентами с ПБХ и ПСХ представлено в Таблице 23 (УД А-В) [1-6].

Таблица 23. Динамическое наблюдение за пациентами с ПБХ и ПСХ (минимальный перечень*)

Показатель	Периодичность и особенности контроля
ОАК с подсчетом тромбоцитов	<ul style="list-style-type: none"> Каждые 6 месяцев (при ЦП – каждые 3 месяца)
Биохимический профиль (АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП, билирубин и его фракции, альбумин, креатинин, мочевины, холестерин, МНО)	<ul style="list-style-type: none"> Каждые 3-6 месяцев (при ЦП – каждые 3 месяца)
Тиреоидный статус (ТТГ)	<ul style="list-style-type: none"> Ежегодно
Содержание жирорастворимых витаминов в крови	<ul style="list-style-type: none"> Каждые 6 месяцев
АФП	<ul style="list-style-type: none"> Каждые 6 месяцев
СА 19-9 (при ПСХ)	<ul style="list-style-type: none"> Каждые 6 месяцев
УЗИ органов брюшной полости	<ul style="list-style-type: none"> Каждые 6 месяцев
ЭГДС (в случаях ЦП)	<ul style="list-style-type: none"> Каждые 1-2 года (в зависимости от результатов предыдущей ЭГДС)
Илеоколоноскопия (в случаях ПСХ)	<ul style="list-style-type: none"> При отсутствии ВЗК на момент первичной диагностики – каждые 5 лет При наличии ВЗК – ежегодно Для контроля дисплазии при ПСХ-ассоциированном ВЗК рекомендуется илеоколоноскопия с использованием витальных методов окрашивания (хромозендоскопии), NBI или других видов узкоспектральной эндоскопии с прицельными биопсиями
Рентген-денситометрия костей	<ul style="list-style-type: none"> Каждые 2 года

*При циррозе печени и его осложнениях, а также ассоциированных заболеваниях интервал между отдельными исследованиями может быть укорочен и по показаниям назначены дополнительные лабораторные тесты и инструментальные методы

3.4 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения:

- нормализация функциональных проб печени (для ПБХ – соответствие Paris I, II и другим критериям эффективности лечения согласно Таблице 19);
- регрессия симптомов холестаза, улучшение качества жизни;
- отсутствие прогрессирования заболевания печени.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:**

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- биопсия печени и установление диагноза;

- лечение осложнений ЦП (варикозного расширения вен пищевода и желудка, асцита, ГЦК и других);
- лечение сочетанных заболеваний (ВЗК и других);
- выполнение плановых эндоскопических и других малоинвазивных; вмешательств на желчевыводящих путях;
- плановая трансплантация печени.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- лечение угрожающих осложнений ЦП (кровотечения из ВРВП, гепаторенальный синдром, спонтанный бактериальный перитонит и других);
- выполнение экстренных эндоскопических и других малоинвазивных вмешательств на желчевыводящих путях;
- экстренная трансплантация печени.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ

5.1 Немедикаментозное лечение: смотреть подпункт 3.1.1, пункта 3.

5.3 Медикаментозное лечение: смотреть подпункт 3.1.2, пункта 3.

5.3.1 Перечень основных лекарственных средств: смотреть подпункт 3.1.2.6, пункта 3 (Таблица 21).

5.3.2. Перечень дополнительных лекарственных средств представлен в Таблице 24.

Таблица 24. Перечень дополнительных лекарственных средств на стационарном уровне

МНН препарата	Фармакотерапевтическая группа	Дозировка	УД
Будесонид	Глюкокортикостероиды Код АТХ: R03BA02	Капсула 3 мг	В
Преднизолон	Стероиды Код АТХ: H02AB06	Таблетка 5 мг	В
Метилпреднизолон	Стероиды Код АТХ: H02AB04	Таблетка 4, 16 мг	В
Обетихоловая кислота*	Препараты желчных кислот Селективный агонист фарнезоидного X-рецептора (FXR) Код АТХ: A05AA04	Таблетка 10 мг	В
Фенофибрат	Гиполипидемический препарат Код АТХ: C10AB05	Таблетка 145, 160 мг	С
Безафибрат*	Гиполипидемический препарат Код АТХ: C10AB02	Таблетка 200 мг	С
Хлоропирамин	Антигистаминные	Р-р для в/в и в/м	В

	препараты для системного действия Код АТХ: R06AC53	введения 20 мг/ 1 мл	
Фенобарбитал, комбинированные препараты, содержащие фенобарбитал	Барбитураты и их производные Код АТХ: N03AA02	Таблетка 100 мг	В
Холестирамин*	Гиполипидемические препараты Код АТХ: C10AC01	Порошок во флаконах по 500 г и в пакетах по 4 г; таблетки для разжевывания 1,5 г; суспензия для приема внутрь 3 г во флаконах	В
Рифампицин	Противомикробные препараты для системного использования Код АТХ: J04AB02	Капсула 150 мг	В
Налтрексон	Средства для коррекции нарушений при алкоголизме, токсико- и наркомании Код АТХ: N07BB04	Капсула 50 мг	В
Сертралин	Антидепрессанты Код АТХ: N06AB06	Таблетка, покрытая оболочкой (50 мг, 100 мг).	В
Габапентин	Противоэпилептическое средство Код АТХ: N03AX12	Капсула 300 мг	В
Кальцитриол	Витамин D и его аналоги Код АТХ: D05AX02	Капсула 0,25 мкг, 0,5 мкг	А
Кальций Д3	Препараты кальция Код АТХ: A12AA20	Таблетка: кальция карбонат 1250 мг, холекальциферол (витамин D3) 5.0 мкг (200 МЕ)	А
Кальция карбонат, Холекальциферол (витамин D3)	Препараты кальция Код АТХ: A12AX	Таблетка: кальция карбонат 1250 мг, холекальциферол (витамин D3) 5.0 мкг (200 МЕ)	А
Альфакальцидол	Витамин D и его аналоги Код АТХ: A11CC03	Капсула (0,25 мкг, 1 мкг); раствор для приема внутрь в масле (9 мкг/мл)	А
Алендронат	Бисфосфонаты	Таблетка 10 мг, 70 мг	А

	Код АТХ: M05BA04		
Ибандроновая кислота	Бисфосфонаты Код АТХ: M05BA06	Таблетка 150 мг, Раствор для в/в введения	А
Золедроновая кислота	Бисфосфонаты Код АТХ: M05BA08	Концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 мл (1 флакон)	А
Терипаратид	Терипаратид JкjКод АТХ: N05AA02	Раствор для подкожного введения, 250 мкг/мл	А
Витамин Ретинол	Витамины Код АТХ: A11C A01	Таблетка, содержащая по 30 мг витамина А	А
Витамин Токоферол	Витамины Код АТХ: A11HA03	Капсула 100 МЕ, 200 МЕ	А
Витамин Менадион	Антигеморрагические средства Код АТХ: B02BA	Таблетка 15 мг	А
Левотироксин	Препараты для лечения заболеваний щитовидной железы Код АТХ: N03AA01	Таблетка 25 мкг, 50 мкг, 100 мкг	А
Эпоэтин альфа	Антианемические препараты Код АТХ: B03XA01	Раствор для в/в и п/к введения 500 МЕ/мл или 2000 МЕ/мл	А
Железа сульфат	Препараты двухвалентного железа для перорального применения Код АТХ: B03AA07	Драже (325 мг железа) Таблетки пролонгированного действия (80 мг железа)	А
Железа III гидроксид- декстрановый комплекс	Препараты трехвалентного железа для парентерального применения Код АТХ: B03AC06	Раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл - 2 мл	А
Цианокобаламин	Стимуляторы гемопоэза Код АТХ: B03B A01	Раствор для инъекций 0,05%, 0,02% (500, 200 мкг/мл)	А
Фолиевая кислота	Витамины: Код АТХ: B03BB01	Таблетка 1 мг	А
Метронидазол	Противомикробные препараты Код АТХ: G01AF01	Раствор для инфузий 5 мг/мл; Таблетка 250, 500 мг	В
Цефтриаксон	Противомикробные	Порошок 1 г для	В

	препараты Код АТХ: J01DD04	приготовления раствора для в/в и в/м введения	
Ципрофлоксацин	Противомикробные препараты Код АТХ: J01MA02	Раствор для инъекций 2 мг/мл, таблетка 250 мг, 500 мг	В
Левифлоксацин	Противомикробные препараты Код АТХ: J01MA12	Таблетка 250 мг, 500 мг; раствор для инфузий 0.5% (500 мг/100 мл)	В
Ванкомицин	Противомикробные препараты Код АТХ: J01XA01	Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий 500 мг, 1000 мг	В
Пилокарпин	Препараты для лечения заболеваний глаз Код АТХ: S01EB01	Раствор (капли глазные) 10 мг/мл	В
Цевимелин*	Парасимпатомиметики Код АТХ: N07AX03	Таблетка 30 мг	А
Циклоспорин*	Препараты для лечения заболеваний глаз Код АТХ: S01XA18	Капли глазные 0,05% 1 мл	В
Панкреатин	Пищеварительное ферментное средство Код АТХ: A09AA02	Кишечнорастворимые мини-микросферы 10 000, 25 000 ЕД	А
Индометацин	Нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства Код АТХ: M01AB01	Ректальные суппозитории 50, 100 мг	А
Диклофенак натрия	Нестероидные противовоспалительные препараты Код АТХ: S01BC03	Ректальные суппозитории 50,100 мг	А

NB! *применять после регистрации на территории РК

5.3.3 Хирургическое вмешательство

Хирургическое лечение холестатических заболеваний включает в себя: эндоскопическую терапию ПСХ, ассоциированных заболеваний и осложнений (ЖКБ, колоректальный рак и т.д.), трансплантацию печени при ПСХ и ПБХ, а также эндоскопическое и хирургическое лечение осложнений ЦП и ГЦК, которые выполняются согласно соответствующим протоколам.

5.3.3.1 Эндоскопические методы лечения ПСХ

Эндоскопические методы показаны, в основном, пациентам с доминантными стриктурами и выполняются с учетом следующих рекомендаций ESGE/EASL (УД А-С) [5]:

- ЭРХПГ и эндоскопические методы лечения выполняются в стационарных условиях квалифицированными специалистами, имеющими опыт панкреатобилиарной эндоскопии;
- перед ЭРХПГ у пациентов с ПСХ показано профилактическое назначение антибиотиков;
- перед или после ЭРХПГ в целях профилактики панкреатита целесообразно назначение индометацина (100 мг) или диклофенака (150 мг) ректально;
- доминантные стриктуры при ЭРХПГ определяются как стенозы диаметром менее 1,5 мм в общем желчном протоке и/или менее 1,0 мм в печёночном протоке на расстоянии в пределах 2 см от слияния печеночных протоков
- в случаях обнаружения при МРХПГ клинически значимых доминантных стриктур у пациентов с ПСХ, эндоскопическое лечение целесообразно проводить с сопутствующим отбором дуктальных проб (щеточная цитология, эндобилиарная биопсия);
- выбор между стентированием и баллонной дилатацией остается на усмотрение эндоскописта;
- целесообразно выбирать баллоны калибром, не превышающим максимальный калибр протоков, ограничивающих стриктуру;
- повторная дилатация рецидивирующей доминантой стриктуры целесообразна если (1) данная доминантная стриктура с большой вероятностью является причиной рецидивирующих симптомов (холангита, зуда) и/или существенного повышения активности ферментов холестаза, либо (2) ответ на предыдущие дилатации был удовлетворительным;
- для доминантной стриктуры во внепеченочных протоках целесообразно выбирать один стент размером 10-Fr, для хиларных стриктур - два стента размером 7-Fr, продвигаемых в правый или левый печеночный проток (окончательный диаметр стентов в случае поэтапного стентирования);
- целесообразно удалять стенты, используемые для лечения доминантных стриктур, через 1-2 недели после установки;
- билиарную папиллотомию / сфинктеротомию целесообразно рассматривать, в частности, после сложной катетеризации, при этом необходимо взвесить ожидаемую пользу данной процедуры против ее рисков в каждом отдельном случае.

5.3.3.2 Трансплантация печени

Особенности трансплантации печени и показания к ее выполнению приведены в Таблицах 25 и 26 соответственно [1-4,6,30].

Таблица 25. Особенности трансплантации печени при первичных холестатических заболеваниях

Прогностические модели (показатели и	<ul style="list-style-type: none">• Child-Turcotte-Pugh• Билирубин
---	---

шкалы)	<ul style="list-style-type: none"> • Mayo • MELD • Зуд может быть единственным показанием
Выживаемость пациента / графта	<ul style="list-style-type: none"> • 1 год: 83-92% • 5 лет: 75-85%
Рецидив ПБХ	<ul style="list-style-type: none"> • В целом, 30-35% • 15 -25% в течение 10 лет • Характеризуются гранулематозным поражением желчных протоков • АМА не является диагностическим тестом • Целесообразность профилактического использования УДХК не доказана

Таблица 26. Показания к трансплантации печени при холестатических заболеваниях

Комбинация показателей шкалы Child-Turcotte-Pugh и билирубина (для ПБХ)	<ul style="list-style-type: none"> • Child–Pugh ≥ 8 • Общий билирубин $\geq 5,0$ мг/дл (85 мкмоль/л) в сочетании с одним из следующих осложнений: <ul style="list-style-type: none"> - печеночная кома; - ЖКК вследствие портальной гипертензии; - рефрактерный асцит и/или плевральный выпот; - СПБ, ГРС, ГПС; - ГЦК; - зуд, вызывающий бессонницу; - тяжелая общая слабость и снижение качества жизни, тяжелая остеомалация.
Шкала Mayo для ПБХ (Updated Natural History Model for PBC from the Mayo Clinic)	<ul style="list-style-type: none"> • $>7,8$
MELD	<ul style="list-style-type: none"> • >15 (консультация трансплантолога при показателе >12)

5.4 Дальнейшее ведение:

5.4.1 Динамическое наблюдение: смотреть подпункт 3.3.1, пункта 3.

6. Индикаторы эффективности лечения ПБХ, ПСХ :

- нормализация функциональных проб печени (для ПБХ – соответствие Paris I, II и другим критериям эффективности лечения согласно Таблице 19);
- регрессия симптомов холестаза, улучшение качества жизни;

- отсутствие прогрессирования заболевания печени;
- своевременная трансплантация печени.

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола:

- 1) Нерсесов Александр Витальевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, Председатель Казахской ассоциации по изучению печени, член EASL, AASLD, APASL, Алматы.
- 2) Раисова Айгуль Муратовна – кандидат медицинских наук, заведующая 1 терапевтическим отделением НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, Алматы.
- 3) Джумабаева Алмагуль Еркиновна – магистр общественного здравоохранения, руководитель Республиканского координационного центра гастроэнтерологии и гепатологии, ассистент кафедры гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, главный внештатный гепатолог УЗ г. Алматы, секретарь Казахской ассоциации по изучению печени, член EASL, Алматы.
- 4) Кайбуллаева Джамия Ахтановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, Президент Казахского научного общества по изучению кишечника.
- 5) Конысбекова Алия Анапьяровна – магистр общественного здравоохранения, руководитель гепатологического центра АО «Республиканский диагностический центр» КФ УМС.
- 6) Макалкина Лариса Геннадиевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии интернатуры АО «Медицинский Университет Астана», Астана.

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3 Рецензенты:

- 1) Маевская Марина Викторовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко Первого Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова, Вице-президент Российского общества по изучению печени, член EASL, Москва, Россия.
- 2) Бедельбаева Гульнара Габдуалиевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультета последипломного образования Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова МЗ РК.
- 3) Батырбеков Канат Умирзакович – заведующий отделением эндоскопии НИИ травматологии и ортопедии МЗ РК, Президент Казахского эндоскопического общества.

7.4 Указание условий пересмотра протокола: Пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.5 Список использованной литературы:

- 1) EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatology* 2017, vol. 67 j, 145–172.
- 2) 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* 7 JAN 2014 DOI: 10.1111/hepr.12270, 71-90
- 3) Lindor KD, Gershwin E, Poupon R, Kaplan M et al. Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology*, July 2009, 291-308.
- 4) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatology* 2009, vol.51, 237-267.
- 5) Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *Journal of Hepatology* 2017 vol. 66 j, 1265–1281.
- 6) Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM et al. Diagnosis and Management of Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology*, Vol. 51, No. 2, 2010, 660-678.
- 7) 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.
- 8) Boonstra K, Kunst AE, Stadhouders PH, Tuynman HA et al. Rising incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis: a large population-based study. *Liver Int* 2014; 34:e31–e38.
- 9) Griffiths L, Dyson JK, Jones DE. The new epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2014; 34:318–328.
- 10) Jansen PL, Ghallab A, Vartak N, Reif R, Schaap FG, Hampe J, et al. The ascending pathophysiology of cholestatic liver disease. *Hepatology* 2017;65:722–738
- 11) 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.
- 12) Invernizzi P, Lleo A, Podda M. Interpreting serological tests in diagnosing autoimmune liver diseases. *Semin Liver Dis* 2007; 27: 161–172.
- 13) Muratori P, Granito A, Pappas G, Pendino GM, Quarneti C, Cicola R, et al. The serological profile of the autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:1420–1425.
- 14) Dahlqvist G, Gaouar F, Carrat F, Meurisse S et al. Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2017; 65:152–163.
- 15) 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.
- 16) European Association for Study of Liver Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015; 63:237–264.

- 17) Corpechot C, Gaouar F, Lemoine S, Kemgang Fankem A, Poupon R, Chretien Y, et al. Fibroscan improves the ability of the new prognostic scoring systems to predict outcomes of PBC. *J Hepatol* 2016; 64: S177–S178.
- 18) Webb GJ, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis in 2016: Highdefinition PBC: biology, models and therapeutic advances. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14:76–78.
- 19) Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Glud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD000551.
- 20) 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; 48:871–877.
- 21) Ghonem NS, Assis DN, Boyer JL. Fibrates and cholestasis. *Hepatology* 2015; 62:635–643.
- 22) Yin Q, Li J, Xia Y, Zhang R, Wang J, Lu W, et al. Systematic review and metaanalysis: bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9:5407–5419.
- 23) 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; 39:296–306.
- 24) Trauner M, Fuchs CD, Halilbasic E, Paumgartner G. New therapeutic concepts in bile acid transport and signalling for management of cholestasis. *Hepatology* 2017;65: 1393–1404.
- 25) 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.
- 26) Jones EA, Neuberger JM, Bergasa NV. Opiate antagonist therapy for the pruritus of cholestasis: the avoidance of opioid withdrawal-like reactions. *Q J Med* 2002; 95:547–552.
- 27) Treeprasertsuk S, Silveira MG, Petz JL, Lindor KD. Parenteral bisphosphonates for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Ther* 2011; 18:375–381.
- 28) Pares A, Guanabens N. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Clin Liver Dis* 2008; 12:407–424.
- 29) Allocca M, Crosignani A, Gritti A, Ghilardi G, Gobatti D, Caruso D, et al. Hypercholesterolaemia is not associated with early atherosclerotic lesions in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2006; 55:1795–1800.
- 30) Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown Jr R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology* 2014; 59:1144–1165. [255] European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* 2016;64: 433–485.