



Первичный билиарный холангит: новая дефиниция заболевания, актуальные аспекты диагностики и лечения. Обзор литературы

Д.И. Трухан✉

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия
✉dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

Первичный билиарный холангит (ПБХ) – хроническое аутоиммунное холестатическое заболевание печени, характеризующееся опосредованным Т-лимфоцитами повреждением внутрипеченочных билиарных эпителиальных клеток и наличием специфического серологического маркера – антимитохондриальных антител, при отсутствии лечения приводящее к терминальной стадии билиарного цирроза печени. ПБХ остается серьезной проблемой общественного здравоохранения. До недавнего времени ПБХ обозначали как «первичный билиарный цирроз», однако заболевание часто диагностируется в доцирротическую фазу, когда еще нет сформированного цирроза, а есть лишь угроза его развития. Смена дефиниции болезни гармонично укладывается в рамки концепции превентивной медицины, поскольку своевременной постановкой диагноза и адекватной терапией эту фазу заболевания можно продлить на годы и десятилетия, однако все эти годы пациента «травмирует» заранее поставленный диагноз цирроза печени. В конце предшествующего десятилетия было опубликовано большое число международных клинических рекомендаций и гайдлайнов, посвященных ПБХ. В рамках представленного обзора о современном состоянии проблемы ПБХ использованы публикации из различных международных баз данных с акцентом на публикации текущего десятилетия, в которых отмечается важность ранней диагностики заболевания с акцентом на биохимические маркеры холестаза (прежде всего щелочную фосфатазу) и иммунологические маркеры (в первую очередь антимитохондриальные антитела) и раннего начала лечения с применением препарата 1-й линии – урсодезоксихолевой кислоты.

Ключевые слова: первичный билиарный холангит, дефиниция болезни, эпидемиология, диагностика, щелочная фосфатаза, антимитохондриальные антитела, клиника, лечение, урсодезоксихолевая кислота, обетихолевая кислота, мониторинг, прогноз.

Для цитирования: Трухан Д.И. Первичный билиарный холангит: новая дефиниция заболевания, актуальные аспекты диагностики и лечения. Обзор литературы. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (2): 48–59. DOI: 10.47407/kr2023.4.2.00204

Primary biliary cholangitis: a new definition of the disease, current aspects of diagnosis and treatment. Literature review

Dmitry I. Trukhan✉

Omsk State Medical University, Omsk, Russia
✉dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

Primary biliary cholangitis (PBC) is a chronic autoimmune cholestatic liver disease characterized by T-lymphocyte-mediated damage to intrahepatic biliary epithelial cells and the presence of a specific serological marker, antimitochondrial antibodies, and which, if left untreated, leads to end-stage biliary cirrhosis. PBC remains a major public health problem. Until recently, PBC was referred to as "primary biliary cirrhosis", but the disease is often diagnosed in the pre-cirrhotic phase, when there is no formed cirrhosis yet, but there is only a threat of its development. The change in the definition of the disease harmoniously fits into the framework of the concept of preventive medicine, since with timely diagnosis and adequate therapy, this phase of the disease can be extended for years and decades, but all these years the patient is "traumatized" by a pre-diagnosed liver cirrhosis. At the end of the previous decade, a large number of international clinical recommendations and guidelines on PBC were published. As part of the review of the current state of the PBC problem, publications from various international databases were used, with an emphasis on publications of the current decade, which note the importance of early diagnosis of the disease with an emphasis on biochemical markers of cholestasis (primarily alkaline phosphatase) and immunological markers (primarily turn antimitochondrial antibodies) and early initiation of treatment with the first-line drug – ursodeoxycholic acid.

Keywords: primary biliary cholangitis, definition of the disease, epidemiology, diagnosis, alkaline phosphatase, antimitochondrial antibodies, clinic, treatment, ursodeoxycholic acid, obeticholic acid, monitoring, prognosis.

For citation: Trukhan D.I. Primary biliary cholangitis: a new definition of the disease, current aspects of diagnosis and treatment. Literature review. Clinical review for general practice. 2023; 4 (2): 48–59. DOI: 10.47407/kr2023.4.2.00204

Первичный билиарный холангит (ПБХ) – хроническое аутоиммунное холестатическое заболевание печени, характеризующееся опосредованным Т-лимфоцитами повреждением внутрипеченочных билиарных эпителиальных клеток и наличием специфического серологического маркера – антимитохондриальных антител (АМА), при отсутствии лечения приводящее к терминальной стадии билиарного цирроза печени [1, 2].

Гистологически ПБХ характеризуется инфильтрацией мононуклеарных клеток и разрушением внутрипеченочных мелких желчных протоков с последующим развитием билиарного цирроза печени и в конечном итоге печеночной недостаточности [3].

К характерным чертам ПБХ относятся частое сочетание с различными аутоиммунными синдромами и заболеваниями, а также почти уникальная комбинация

осложнений, обусловленных холестазами. ПБХ до недавнего времени обозначали как «первичный билиарный цирроз» [4], но заболевание часто диагностируется в доцирротическую фазу, когда еще нет сформированного цирроза, а есть лишь угроза его развития [5]. Смена дефиниции болезни гармонично укладывается в рамки концепции превентивной медицины, поскольку своевременной постановкой диагноза и адекватной терапией эту фазу заболевания можно продлить на годы и десятилетия, однако все эти годы пациента «травмирует» заранее поставленный диагноз цирроза печени [6].

ПБХ остается серьезной проблемой общественного здравоохранения [2, 7]. В конце предшествующего десятилетия было опубликовано большое число международных клинических рекомендаций и гайдлайнов [7–13], посвященных ПБХ. В рамках представленного обзора о современном состоянии проблемы ПБХ мы использовали публикации из различных международных баз данных с акцентом на публикации текущего десятилетия.

Эпидемиология. ПБХ преимущественно поражает женщин среднего возраста, и скорость прогрессирования заболевания значительно различается между пациентами [1, 14]. В эпидемиологических исследованиях оценивается соотношение распространенности ПБХ с наличием антимитохондриальных антител (АМА+) 9:1 для женщин и мужчин, а средний возраст на момент постановки диагноза составляет около 50 лет [15, 16].

Женщины среднего возраста составляют демографическую группу, наиболее часто затрагиваемую ПБХ. Заболеваемость у женщин старше 40 лет составляет около 0,1% [17, 18]. Скорректированная по возрасту распространенность на 100 тыс. человек составляет 65,4 случая у женщин и 12,1 случая у мужчин [14, 19, 20].

Более поздние исследования указывают на соотношение 5:1 между женщинами и мужчинами [20], и еще более низкое соотношение женщин и мужчин в 2,3:1 было зарегистрировано в Северной Италии [21]. ПБХ редко встречается у женщин в возрасте до 25 лет, но имеются сообщения о случаях ПБХ у 12- и 16-летних девушек [14, 18].

Половой диморфизм ПБХ может быть обусловлен эпигенетическими факторами, влияющими на X-хромосому, и иммунологическими различиями, которые потенциально гормонально опосредованы [22].

Многочисленные исследования показали, что мужской пол связан с задержкой в диагностике и, как следствие, увеличением возраста при выявлении ПБХ [23–25].

География ПБХ. Заболеваемость и распространенность ПБХ варьируются географически [16, 20]. Регионами с самой высокой распространенностью ПБХ являются Северная Европа и Северная Америка – примерно 28,3–46,5 на 100 тыс. населения [16, 20], с оценочной распространенностью 11,87 на 100 тыс. населения в Азиатско-Тихоокеанском регионе [16].

В популяционных исследованиях ПБХ распространенность заболевания варьировалась от 4,8 случая на 100 тыс. человек в Южной Корее [26] до 58,2 случая на 100 тыс. человек в Центральной Греции [27].

До настоящего времени не ясно, являются ли географические различия обусловленными истинными этническими и экологическими причинами или отличиями в методологиях исследования распространенности и уровнем диагностики [28].

В ряде стран было отмечено увеличение распространенности ПБХ с течением времени [1]. Так, в динамике за последние десятилетия повышение ПБХ зарегистрировано в Северной Англии [29], Австралии [30], Канаде [31] и некоторых других странах [32]. В США и Швеции заболеваемость остается стабильной на протяжении нескольких десятилетий [32].

Исследование, проведенное в Японии, показало, что распространенность ПБХ в 2016 г. составила 33,8, что сопоставимо с таковой в западных странах. Однако распространенность ПБХ в Японии в 2004 г. составляла 11,6, что свидетельствует о том, что распространенность почти утроилась [33]. Не исключено, что эта растущая тенденция ПБХ наблюдалась и в других странах Азии.

Вероятно, различный уровень заболеваемости отражает скорее разные возможности диагностики и проведения скрининговых программ, чем истинную географическую вариабельность [6], но нельзя исключать и истинное увеличение заболеваемости [19].

Этиология, патогенез, патофизиология. Считается, что на развитие ПБХ влияет ряд генетических и экологических факторов.

Антимитохондриальные антитела. АМА являются антителами, высокоспецифичными для ПБХ, которые нацелены на компонент E2 пируватдегидрогеназного комплекса (PDC-E2) на митохондриальных мембранах [17]. ПБХ тесно связан с потерей иммунной толерантности к компоненту E2 комплекса PDC-E2, что вызывает дисрегуляцию врожденной и адаптивной иммунной системы и в конечном итоге приводит к целенаправленному иммунному ответу против билиарных эпителиальных клеток [34].

Высокоспецифичные АМА присутствуют в высоких титрах у пациентов с ПБХ и нацелены на PDC-E2 в холангиоцитах, вызывая апоптоз билиарных эпителиальных клеток [1, 17]. Предложены различные объяснения того, почему АМА специально нацелены на митохондрии билиарных клеток по сравнению с другими мишенями. Одно из объяснений подчеркивает уникальный механизм апоптоза в билиарных эпителиальных клетках [35].

Кроме того, ПБХ также характеризуется тяжелой инфльтрацией аутореактивных CD4+ и CD8+ Т-клеток, которые нацелены на внутрипеченочные билиарные эпителиальные клетки, вызывая тем самым хроническое воспаление и в последующем цирроз печени [17, 36]. Кроме того, наличие гранулематозного воспаления, выработка поликлонального иммуноглобулина М и цитокиновые реакции подчеркивают роль врожденного иммунного ответа в патогенезе ПБХ [34]. Аутоиммунная агрессия и потеря иммунной толерантности билиарных эпителиальных клеток могут привести к по-

вреждению желчных протоков, последующему холестазу и в конечном итоге к фиброзу печени [2].

Наследственность. Наследственная восприимчивость является важнейшим элементом, способствующим патогенезу ПБХ [1]. Выявлены ассоциации с определенными аллелями комплекса HLA [37], в частности с гаплотипами HLA B8, DR3, DR4, DR2, характерными для различных аутоиммунных заболеваний [6], и более высокая конкордантность заболевания у монозиготных близнецов [38].

Семейный риск ПБХ для женщин с одним больным ПБХ родственником 1-й линии выше, чем для женщин, у которых нет больных родственников [1]. Кроме того, было обнаружено, что риск ПБХ увеличивается с возрастом степени семейных отношений [39].

В последние годы проведено несколько исследований геномных ассоциаций (GWAS) для выявления конкретных чувствительных генов, ответственных за развитие ПБХ, однако конкретные гены еще не идентифицированы [16, 40].

Все больше данных свидетельствует о том, что в сочетании с генетической предрасположенностью, важную роль в развитии ПБХ играют факторы окружающей среды [20, 39].

Факторы окружающей среды. Рецидивирующие инфекции, например инфекции мочевыводящих путей, вызванные *Escherichia coli* (эпитоп PDC-E2 *E. coli* молекулярно сходен с PDC-E2 человека) [20, 41, 42], а также курение и физическое воздействие токсинов окружающей среды связаны с развитием ПБХ опосредовано как через механизм молекулярной мимикрии, так и через нарушения иммунологической толерантности [43, 44].

Человеческий PDC-E2 разделяет значительную гомологию с *E. coli* PDC-E2, особенно в областях иммунодоминантных эпитопов AMA. Сходство между человеческим PDC-E2 и *E. coli* PDC-E2 может объяснить нарушение толерантности к митохондриальным аутоантигенам и появление AMA [20, 45].

Указания в анамнезе на курение или заместительную гормональную терапию также связаны с повышенным риском ПБХ [36]. Иммуномодулирующие эффекты табакокурения сигарет разнообразны, включая увеличение провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли α . Хроническое воспаление и широко распространенное повреждение клеток, вызванное табакокурением, могут вызвать патогенные адаптивные иммунные реакции Th1 против различных клеточных антигенов и нарушить регуляцию гомеостаза Т-клеток. Это согласуется с ПБХ, в котором клетки Th1 являются преобладающими инфильтрирующими лимфоцитами, а функция компартамента Т-клеток недостаточно регулируется [46].

Другие факторы окружающей среды, такие как молекулы, которые взаимодействуют с липоевой кислотой (ксенобиотики – 2-октиновая кислота, которая используется в косметике и пищевых продуктах, и ее конъюгат 2-октинамид, а также 2-нониамид), были связаны с ПБХ-подобным болезненным состоянием в экспери-

менте на животных моделях [20, 41, 47, 48]. Исследования «случай–контроль» также показали, что ксенобиотическая модификация PDC-E2 с данными химическими веществами может играть роль в разработке иммуногенных неантигенов и нарушении иммунной толерантности к ПБХ [20, 49, 50].

Исследование оси «кишечник–печень» является областью активного изучения в рамках патогенеза ПБХ, обусловленного тесной связью между антигенами и микробиотой кишечника, их транслокацией путем в печень и вытекающими из этого иммунными и цитотоксическими взаимодействиями [51]. Предполагается, что повышенная проницаемость кишечника из-за барьерной дисфункции вызывает микробную транслокацию, которая может вызывать вялотекущее воспаление при различных заболеваниях [52].

Дисфункция кишечного эпителиального барьера и повышенная проницаемость были описаны у пациентов с алкогольной болезнью печени, неалкогольным стеатогепатитом, циррозом печени и ПБХ. Наряду с повышенной кишечной проницаемостью у пациентов с гепатобилиарной патологией были обнаружены эндотоксемия и провоспалительная цитокинемия [52–54].

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19).

В литературе имеются единичные описания клинических случаев диагностики ПБХ у пациентов с COVID-19. Анализ возможной связи ПБХ и COVID-19 проведен только в одном многоцентровом испанском исследовании [55], в котором было отмечено, что кумулятивная заболеваемость COVID-19 составила 7,3% (85 из 1151) в популяции ПБХ против 7% в испанской глобальной популяции ($p=0,567$). В свою очередь, кумулятивный уровень госпитализации, связанный с COVID-19, составил 0,51% среди населения Испании против 1,74% (20 из 1151) ($p=0,0001$) в популяции ПБХ. Кроме того, кумулятивный уровень смертности, связанной с COVID-19 в Испании, составил 0,10%, в то время как этот показатель составил 0,35% (4 из 1151) в популяции ПБХ ($p=0,01$).

В одноцентровом ретроспективном российском исследовании [56] проведены опрос и анализ медицинской документации 144 пациентов с ПБХ. Все пациенты ($n=144$) получали базисную терапию урсодезоксихолевой кислотой (УДХК), 5 из них – дополнительно фибраты. В период с марта 2020 по март 2021 г. COVID-19 перенесли 50 (34,7%) пациентов, средний возраст составил $58,8 \pm 10,7$ года, из них цирроз печени определен у 16 человек. Легкое течение COVID-19 наблюдалось у 34 (68%) человек, среднетяжелое течение – у 14 (28%), тяжелое – у 2 (4%), случаев крайне тяжелого течения не зафиксировано. По мнению авторов, ПБХ не является фактором риска тяжелого течения COVID-19. Авторы предполагают возможный протективный эффект приема УДХК при инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [56].

Определенные доказательства протективного действия УДХК при COVID-19 получены в многоцентровом международном исследовании [57]. Авторы идентифи-

цировали фарнезоидный X-рецептор (FXR) как прямой регулятор транскрипции ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (ACE2) во многих тканях, пораженных COVID-19, включая респираторную систему и желудочно-кишечный тракт. Затем авторы использовали УДХК для уменьшения передачи сигналов FXR и подавления ACE2 в органоидах легких, холангиоцитов и кишечника человека, а также в соответствующих тканях экспериментальных животных. Было продемонстрировано, что опосредованное УДХК подавление ACE2 снижает восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2 *in vitro*, *in vivo*, а также в легких и печени человека, перфузируемых *ex situ*. В исследовании также показано, что УДХК снижает экспрессию ACE2 в респираторном эпителии полости носа у людей.

При использовании ретроспективных данных международного реестра пациентов с COVID-19 и хроническими заболеваниями печени, выявлена корреляция между лечением УДХК и положительными клиническими исходами после заражения SARS-CoV-2, что было подтверждено в независимой валидационной когорте реципиентов трансплантата печени [57].

Клиника и диагностика. ПБХ является прогрессирующим холестатическим заболеванием печени. Пациенты с ПБХ могут выявляться на любой стадии заболевания. ПБХ диагностируется по анамнезу, физическому осмотру, лабораторным тестам и биопсии печени [1, 58].

Почти у 2/3 больных заболевание выявляют на бессимптомной стадии по изменениям анализов крови, которые выполняются по причинам, не связанным с заболеванием печени [6].

Клинико-лабораторный синдром холестаза характеризуется прежде всего повышением щелочной фосфатазы (ЩФ), а также общего билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), иммуноглобулинов, главным образом иммуноглобулина М [1, 10].

Наиболее распространенный симптом на ранних стадиях заболевания – клинический симптом: общая слабость (усталость, астения), однако в силу его неспецифичности присутствие только этого симптома недостаточно информативно для установления диагноза [6], несмотря на его частое наличие в дебюте ПБХ, особенно у женщин [25]. Предполагается, что выраженность усталости коррелирует с аутоиммунным воздействием против митохондрий [59].

Основные клинические проявления ПБХ (кожный зуд и желтуха) обусловлены длительно существующим холестазом [4, 6, 7].

Кожный зуд – ранний специфический симптом, усиливающийся в ночное время. Кожный зуд наблюдается более чем у 1/2 больных ПБХ, при этом он может за несколько лет предшествовать развернутой клинической картине. Корреляции между выраженностью зуда и концентрацией желчных кислот, как в сыворотке, так и в коже, не отмечено [60, 61]. В развитии этого симптома предполагается возможное воздействие желчных кислот или другой неустановленной пруритогенной суб-

станции на тучные клетки кожи, что ведет к высвобождению биогенных аминов. Рассматривается также версия повышения секреции эндогенных опиоидов [62].

Желтуха к моменту постановки диагноза наблюдается относительно редко, обычно присоединяется позднее кожного зуда. Быстро нарастающая желтуха рассматривается как прогностически неблагоприятный симптом, отражающий прогрессирование печеночной недостаточности [6].

Общие симптомы, свидетельствующие о заболевании печени, такие как гепато- и спленомегалия, дискомфорт в области правого подреберья и симптомы, характерные для цирроза печени, также могут рассматриваться как симптомы ПБХ, особенно на поздней стадии заболевания [2].

Портальная гипертензия, фиксируемая по варикозному расширению вен пищевода, является распространенным проявлением (20–82%) у пациентов с ПБХ [63–65] и может быстро прогрессировать. Применение в терапии ПБХ УДХК стабилизирует или снижает портальное давление у некоторых пациентов [64]. Портальное давление может быть значительно повышено на ранних стадиях заболевания [65]. Желудочно-кишечное кровотечение вследствие портальной гипертензии встречается примерно у 1/2 пациентов и может быть первым признаком ПБХ [63, 65].

Аутоиммунные внепеченочные расстройства также могут отмечаться в клинической картине у пациентов с ПБХ (достигая 63%), например синдром Сьегрена (Шегрена), синдром Рейно, системный склероз, дисфункция щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит), CREST-синдром (С – кальциноз, R – синдром Рейно, E – нарушение моторики пищевода, S – склеродактилия, T – телеангиоэктазии), которые следует оценивать на основе анамнеза и соответствующих лабораторных тестов [66].

На развернутой стадии заболевания на первый план нередко выступают осложнения холестаза и прежде всего развитие синдрома мальабсорбции [67].

Ряд исследований показал, что усталость/общая слабость и кожный зуд при постановке диагноза могут быть связаны с худшими исходами. Так, итальянские ученые из Болонского университета [68] при обследовании когорты из 216 пациентов отметили, что пациенты с симптомами значительно чаще были женщинами (98,6% против 87,2%, $p=0,004$) и моложе по возрасту (средний возраст: 49 ± 12 лет против 55 ± 12 лет, $p=0,003$) и имели более тяжелые биохимические профили, на что указывает высокий уровень ЩФ (средний: $2,93\pm 2,00$ против $2,12$, $p=0,002$) и аминотрансферазы (в среднем: $1,92\pm 1,00$ против $1,47\pm 1,27$, $p=0,014$). Кроме того, пациенты с симптомами реже реагировали на терапию УДХК (63% против 81%, $p=0,006$), у них быстрее и чаще развивался цирроз и другие осложнения (31% против 13%, $p=0,004$) [68].

Диагноз зависит от наличия аутоиммунных маркеров ПБХ. Так, обнаружение АМА с типичной картиной лабораторных печеночных тестов часто может служить

подтверждением диагноза, поскольку АМА положительны в 90–95% случаев ПБХ [20, 69, 70].

До признания АМА серологической сигнатурой ПБХ [1] большинство пациентов были диагностированы на поздних стадиях цирроза [18, 20, 71]. В эпоху до применения УДХК, с момента постановки диагноза ПБХ временной промежуток до формирования прогрессирующего билиарного цирроза составлял примерно 2 года [72].

В редких случаях АМА-отрицательного ПБХ другие антитела могут быть положительными, например антиядерные/антиядерные антитела (ANA) или антиядерный фактор, анти-gr210, анти-sp100 или антитела против других митохондриальных компонентов [73]. В исследовании, проведенном итальянскими учеными [74], высказано предположение, что присутствие анти-gr210 связано с худшим прогнозом и снижением ответа на терапию УДХК.

В том же исследовании [74] авторы сообщили об антигенных мишенях для ПБХ-специфических ANA, включая белки комплекса ядерных пор (gr210 и нуклеопорин p62), белок ядерной мембраны (ламинный рецептор B) и компоненты ядерного тела (Sp100, PML, Sp140 и SUMO), и было отмечено, что они чувствительны и специфичны для диагностики ПБХ [74]. Эти иммунологические тесты могут быть востребованы в диагностике ПБХ у пациентов с неясным диагнозом. Установлено, что методом непрямой иммунофлуоресценции у пациентов с ПБХ часто обнаруживаются ANA с «множественными ядерными точками» (multiple nuclear dots) или «ободковидными/мембранными» (rim-like/membranous) паттернами. Итальянские ученые [75] сообщили, что специфичность этих двух вариантов ANA для ПБХ достигает 99%.

Таким образом, при отсутствии АМА к связанным с ПБХ аутоантителам относятся ANA, анти-sp100 и анти-gr210 [76].

Существует также вариант синдрома перекреста между ПБХ и аутоиммунным гепатитом, при котором могут присутствовать антитела к гладкой мускулатуре (ASMA) и гистологические данные паренхиматозного гепатита и некроза [2, 7].

Ряд АМА-положительных пациентов могут оставаться без клинических проявлений в течение определенного периода времени или даже на неопределенный срок. Исследования показали, что у 36–89% этих пациентов болезнь разовьется в течение 5–20-летнего промежутка времени со средним интервалом времени до заболевания в 6 лет [77–79]. С момента постановки диагноза ПБХ прогрессирует как гистологически, так и клинически со средним прогрессированием одной стадии фиброза каждые 1,5 года, хотя это прогрессирование сильно варьируется [80]. Кроме того, развитие декомпенсированного цирроза печени за 5-летний промежуток времени с момента постановки диагноза оценивается в 15–25% [79].

Рост распространенности ПБХ во всем мире свидетельствует о вероятно более раннем выявлении и диагностике этого заболевания [81]. Диагностические кри-

терии для ПБХ требуют по крайней мере наличия двух из трех критериев: повышенные холестатические ферменты печени (ЩФ), наличие сывороточных АМА и лимфоцитарная инфильтрация/гранулематозное разрушение междольковых желчных протоков при биопсии печени [82].

Гистопатологические исследования при ПБХ продемонстрировали наличие гранулематозного негнойного холангита мелких протоков, протокопению и пролиферацию протоков, которые могут сопровождаться различными стадиями печеночного фиброза [2, 36, 83].

Биопсия не является обязательным условием для постановки диагноза ПБХ, если нет опасений по поводу наличия АМА-отрицательного ПБХ, синдрома перекреста с аутоиммунным гепатитом или альтернативного или сопутствующего заболевания печени [1, 2, 84].

Дополнительная гепатобилиарная визуализация может быть полезным вспомогательным диагностическим инструментом при ПБХ для исключения других причин холестаза, таких как первичный склерозирующий холангит или билиарная обструкция, для оценки цирроза и портальной гипертензии, а также для скрининга гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у пациентов с циррозом [84].

В случаях цирроза, вторичного по отношению к ПБХ, компьютерная томография может показать гетерогенную паренхиму печени, узелки поверхности печени, увеличенные левые печеночные и хвостатые доли, а также атрофическую правую печеночную долю или стигматы портальной гипертензии, такие как спленомегалия, асцит, портосистемные коллатералии и реканализация пупочных вен [84].

Компьютерная томография при ПБХ может продемонстрировать гиподаттенуацию вокруг внутривенных ветвей воротных вен, представляющих перипортальный отек, что является неспецифическим открытием. Аналогичным образом магнитно-резонансная томография обеспечивает более высокое разрешение изображений билиарной системы и паренхимы печени, где кружевной фиброз и перипортальный ореол могут быть замечены в ПБХ и имеют чувствительность 69% [85]. Эластография может быть полезна для определения стадии фиброза, однако также не обязательна для постановки диагноза [2].

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что ПБХ увеличивает риск ГЦК [86]. Аутоиммунные заболевания печени в целом также повышают риск ГЦК, но с меньшей скоростью, чем другие заболевания печени [87].

Частота ГЦК при ПБХ, особенно у пациентов с тяжелым фиброзом, широко варьировалась в пределах 1,9–14,0% [86]. Комбинированный относительный риск ГЦК при ПБХ варьируется от 10,8 до 26,8% по сравнению с населением в целом [88].

Женщины с билиарным циррозом печени в исходе ПБХ имели более низкую частоту ГЦК, чем мужчины, эстроген может предотвратить гепатоцеллюлярную карциному путем подавления цитокинов и ИЛ-6 [86, 88]. ГЦК при ПБХ связана с пожилым возрастом, мужским полом и сопут-

ствующими заболеваниями [74]. Дополнительные факторы риска ГЦК при ПБХ включают сопутствующие диабет и ожирение (индексы массы тела) [89]. Тем не менее прогрессирующий фиброз печени является наиболее значительным фактором риска [86, 88], однако у некоторых пациентов с ПБХ развивается ГЦК без прогрессирующего цирроза [86]. К скрининговым тестам ГЦК при ПБХ относятся гипоальбуминемия, тромбоцитопения и клинические признаки портальной гипертензии [88].

Лечение

Целями лечения ПБХ являются профилактика развития терминальной стадии заболевания печени и улучшение сопутствующих симптомов [7].

Урсодезоксихолевая кислота. УДХК, одобренная Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в 1994 г., остается препаратом 1-й линии терапии для ПБХ. Рекомендуемая доза УДХК составляет 13–15 мг/кг в сутки, обычно в двух разделенных дозах [20]. Небольшие исследования показали большую эффективность УДХК при приеме всей дозы сразу перед сном [2, 84].

Механизм действия УДХК многокомпонентен и включает в себя противовоспалительный, иммуномодулирующий, желчегонный и цитопротекторный механизмы, востребованные при ПБХ [17, 35, 44], которые реализуются посредством: 1) модификации пула желчных кислот, в частности замены цитотоксических эндогенных гидрофобных желчных кислот менее токсичной гидрофильной желчной кислотой [17]; 2) иммуномодуляции путем снижения гепатоцеллюлярной и билиарной экспрессии основных антигенов гистосовместимости I и II класса [90]; и 3) стимуляции холереза путем повышения экспрессии анионообменника-2 на поверхности холангиоцитов [17].

Эффективность УДХК была продемонстрирована в многочисленных исследованиях с улучшенными результатами функциональных проб печени и выраженности клинической симптоматики [10, 17, 35, 38, 43, 44, 47, 48, 51, 59]. Исследования с более длительными периодами наблюдения также продемонстрировали улучшенную выживаемость [17, 35, 38, 43, 44, 47, 48].

Применение УДХК, особенно при введении на ранних стадиях ПБХ, существенно задерживает гистологическое прогрессирование цирроза и улучшает выживаемость без трансплантации [91, 92]. Так, американские исследователи указывают, что выживаемость без трансплантации после 8 лет лечения УДХК составляет 61% [93] и была существенно выше по сравнению с выживаемостью пациентов без лечения или недостаточным биохимическим ответом на УДХК [91, 92, 94].

В большом международном метаанализе [95] пациенты, которые лечились УДХК, значительно улучшили выживаемость без трансплантации по сравнению с пациентами, не получавшими лечение (90% в 5 лет, 78% в

10 лет и 66% в 15 лет против 79%, 59% и 32% соответственно). Это исследование включало 4119 пациентов с ПБХ, получавших УДХК в центрах лечения заболеваний печени в 8 странах Европы и Северной Америки. В норвежском исследовании показано, что прием УДХК может увеличить продолжительность жизни пациентов с ПБХ дополнительно на 2,2 года [96]. Исследователи из Mayo Clinic (США) указывают, что выживаемость пациентов с ПБХ, получавших УДХК, когда она назначается на ранних стадиях заболевания, эквивалентна здоровым субъектам, соответствующим возрасту и полу [66].

Для пациентов, получавших УДХК, может потребоваться до одного года, чтобы определить оптимальный терапевтический ответ, который будет проявляться через биохимическое улучшение ЩФ и общего билирубина [17, 35].

Прием УДХК, как правило, безопасен. Побочные эффекты включают истончение волос, увеличение массы тела и диарею [84].

Несколько исследований показало, что неадекватная реакция на УДХК более распространена у мужчин, чем у женщин [23, 97]. Другие исследования показали, что половые различия не влияют на реакцию терапии УДХК [27, 98].

Примерно у 20–30% пациентов с ПБХ проявляются неполные биохимические реакции на УДХК с устойчиво повышенным уровнем ЩФ [17]. Результаты частичных ответов хуже, чем полных респондентов [99], поэтому для этих пациентов следует рассмотреть добавление препаратов 2-й линии [20, 92, 94], к которым относятся обетихоловая кислота (ОХК) и фибраты.

Обетихоловая кислота*. ОХК представляет собой синтетически модифицированную желчную кислоту, которая является селективным агонистом рецептора фарнезоида X (FXR), который намного сильнее, чем его эндогенный аналог, хенодесоксихолевая кислота [17]. ОХК была одобрена FDA в 2016 г. и используется в сочетании с УДХК для пациентов, которые не реагируют только на монотерапию УДХК [100, 101].

Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD) и Европейская ассоциация по изучению печени (European Association for the Study of the Liver – EASL) рекомендуют либо комбинацию терапии ОХК и УДХК для пациентов с ПБХ с неадекватным биохимическим ответом на УДХК, либо монотерапию ОХК для пациентов, которые не переносят УДХК, в качестве лечения 2-й линии [7, 10].

ОХК активирует FXR, который модулирует синтез, поглощение, транспорт, секрецию и метаболизм желчных кислот. В совокупности это приводит к холерезу (усилению секреции желчи из печени) [17, 102]. В экспериментальных исследованиях на животных моделях активация FXR продемонстрировала антифиброзные и противовоспалительные свойства ОХК [17].

*Препарат не зарегистрирован в Российской Федерации (по данным vidal.ru).

Подход эскалации дозы был использован для определения наилучшего ответа у пациентов с ПБХ, а доступные дозы составляют 5, 10, 25 и 50 мг. Большинство пациентов реагируют на дозу 10 мг [102]. Ограничивающими побочными эффектами для ОХК являются зуд, и это, возможно, способствовало прекращению приема у 10–12% пациентов для дозы 10 мг [17, 102], и кожный зуд [103, 104].

Биохимическое улучшение было задокументировано в крупных клинических испытаниях и реальных данных. Однако данные о долгосрочной выживаемости в настоящее время не полностью доступны [2]. Кроме того, применение ОХК противопоказано пациентам с декомпенсированным циррозом печени (Child-Pugh B и C) [17, 100]. Пациентам с постоянным повышением сывороточных ферментов печени следует прекратить прием ОХК, особенно если имеются признаки печеночной декомпенсации [100].

В течение первых месяцев терапии пациенты должны тщательно следить за уровнями ферментов печени, включая билирубин в сыворотке крови, АЛТ, АСТ и ЩФ, чтобы взвесить эффективность и безопасность [105].

Фибраты. Фибраты относятся к гиполипидемическим средствам, являются агонистами рецептора, активированного пролифератором пероксисом (PPAR), и рецептора прегнана X, которые уменьшают синтез желчных кислот *de novo*, повышают регуляцию переносчиков желчных кислот и регулируют их гомеостаз [106].

PPAR существует в трех изоформах: α , δ и γ . В частности, PPAR- α регулирует синтез и детоксикацию желчных кислот, секрецию фосфолипидов и пути воспаления [17, 38, 44]. Активация PPAR- δ и γ оказывает значимое влияние на метаболизм липидов и глюкозы, а также демонстрирует противовоспалительные и антифиброзные свойства [17].

У пациентов с ПБХ были изучены два фибрата: фенофибрат 160 мг в день и безафибрат 400 мг/сут. Открытое исследование показало улучшение ЩФ на 50% после 48 нед лечения у пациентов, у которых было в 2 раза больше верхней границы нормальной ЩФ после одного года лечения УДХК [17].

В других исследованиях безафибрат первоначально изучался у 48 пациентов с неполным ответом на УДХК, которые получали дополнительное лечение безафибратом по 400 мг/сут в течение медианы 38 мес [17, 107]. В одном из этих исследований сообщалось, что уровни ЩФ у 54% пациентов снизились до нормы в течение первых 4 мес лечения [17, 107]. Кроме того, пожилые пациенты и пациенты с меньшим фиброзом на исходном уровне были более склонны к ответу на терапию фибратами. Кроме того, пациенты, которые лечились безафибратом и имели кожный зуд на исходном уровне, отметили значительное улучшение этого симптома [108, 109].

Бразильские исследователи показали, что 50% пациентов, не ответивших на терапию УДХК и получавших

дополнительный ципрофибрат или безафибрат, имели биохимический ответ через 1 год [110].

Комбинация УДХК и безафибрата снижала смертность и улучшала выживаемость без трансплантации по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию УДХК [20, 110].

В ряде исследований также отмечены положительные результаты применения фибратов [17, 107]. Тем не менее фибраты не одобрены FDA для лечения ПБХ и используются вне показаний.

Фибраты могут вызывать повышение трансаминаз, что подразумевает их тщательный мониторинг. Кроме того, фибраты противопоказаны пациентам с декомпенсированным циррозом печени.

Другие лекарственные препараты, которые были изучены (хлорамбуцил, D-пеницилламин, циклоспорин, глюкокортикостероиды и будесонид, азатиоприн, микофенолата мофетил, метотрексат, ванкомицин, колхицин, талидомид* и малотилат*), не выявили явных преимуществ в снижении смертности при ПБХ без трансплантации печени [10, 17, 59].

Симптоматическая терапия. Усталость/общая слабость является одним из наиболее распространенных симптомов, и для ее лечения использовались различные лекарства, включая модафинил*, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ондансетрон, однако препарат 1-го выбора отсутствует [108]. Альтернативные причины усталости должны быть соответствующим образом исключены, например, такие как гипотиреоз и депрессия.

В лечении кожного зуда в качестве терапии 1-й линии рассматривается колестирамин*. Другие препараты, такие как налтрексон или налоксон, рифампицин*, рифампицин, УДХК, СИОЗС и антигистаминные препараты, также продемонстрировали определенную эффективность [62, 111].

Лечение ксерофтальмии должно начинаться со смазывающих глазных капель (искусственных слез), а пилокарпин или цевимелин* могут быть использованы для пациентов с рефрактерными симптомами. Офтальмологическая эмульсия циклоспорина или лифитеграст* могут быть использованы для пациентов, заболевание которых является рефрактерным к другим препаратам, предпочтительно под наблюдением офтальмолога [10]. Ксеростомия и дисфагия могут управляться с помощью заменителя слюны с пилокарпином или цевимелином* в качестве терапии 2-й линии [10].

Трансплантация печени. Целью трансплантации печени является улучшение выживаемости пациента и/или качества жизни [84]. Методика трансплантации печени при ПБХ не отличается от стандартной методики трансплантации печени по другим показаниям.

В целом, выживаемость после трансплантации печени для ПБХ немного лучше, чем для других показаний к трансплантации печени с одно-, трех- и пятилетними показателями выживаемости пациентов 94%, 91% и 86% соответственно [112]. Текущие общие показатели выживаемости пациентов после трансплантации

печени составляют 93,6% через 1 год, 86,9% через 3 года и 81,2% через 5 лет соответственно [113]. Рецидив ПБХ после трансплантации печени оценивается в 22% через 5 лет и 36% через 10 лет [114]. Применение УДХК после трансплантации печени связано со снижением риска рецидива ПБХ [115].

Наблюдение в динамике. Учитывая важность биохимических маркеров в прогнозировании прогрессирования заболевания и ответных мер, лабораторные исследования стали краеугольным камнем в мониторинге ПБХ. Рекомендуется мониторинг сывороточных исследований (ЩФ, билирубин, трансаминазы и количества тромбоцитов) с интервалом от 3 до 6 мес [10].

Исследования щитовидной железы следует повторять ежегодно ввиду риска развития гипотиреоза, а минеральную плотность костей методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) следует определять каждые 2 года из-за связи с остеопенией и остеопорозом [2, 10, 17].

Для пациентов с желтухой целесообразен регулярный мониторинг уровня жирорастворимых витаминов (витаминов А, D, Е и К). Для пациентов с циррозом печени должен быть обеспечен скрининг на варикозное расширение вен пищевода и мониторинг ГЦК с 6-месячной интервальной визуализацией [2, 10].

Скрининг генетически родственных членов семьи может быть разумным для родственников женского пола 1-й степени родства старше 30 лет с повышенным уровнем ЩФ [2, 10], хотя консенсуса по этой рекомендации достигнуто не было.

Реакция на лечение была определена на основе биохимического улучшения. Разработаны и изучены различные критерии для рекомендаций лабораторных целей: Rochester I – ЩФ не превышает 2 нормальных величин [116]; Barcelona – снижение ЩФ на 40% от базового уровня или нормализация ЩФ [117]; Paris I – ЩФ ниже 3 нормальных величин, АСТ ниже 2 норм и общий билирубин до 1 мг/дл [118]; Paris II – ЩФ и АСТ допускается повышение до 1,5 нормы, а общий билирубин до 1 мг/дл [119]; Toronto – ЩФ не превышает норму в 1,67 раза [120]; Global – ЩФ не превышает 2 норм [121].

Большинство прогностических оценок сходится в том, что снижение уровня ЩФ до уровня ниже, чем в 2 раза, от верхнего предела нормы, улучшает выживаемость без трансплантации. Кроме того, показатель общего билирубина является сильным предиктором выживаемости при ПБХ, и это использовано в большинстве прогностических моделей [2]. В международном многоцентровом исследовании отмечено, что оптимизация целей лечения и биохимические улучшения остаются в стадии изучения, однако для пациентов с ПБХ наименьший риск трансплантации или смерти связан с уровнем билирубина <0,6 от верхней границы нормы или ЩФ в нормальном диапазоне [121]. Сходные данные получены и в международном сравнительном исследовании [122] различных прогностических показателей (Mayo, UK-PBC и GLOBE), в который были включены 1100 пациентов со средним возрастом

53,6 года, из которых 91% составили женщины, получавших лечение УДХК, из 7 центров, участвующих в GLOBAL PBC Study Group.

Эластография становится еще одним важным методом мониторинга из-за преимуществ неинвазивного тестирования. Оценка фиброза 9,7 кПа предполагает прогрессирование заболевания и потребность в трансплантации [17, 124, 125]. Пациенты с декомпенсацией должны быть направлены на оценку трансплантации печени на основе моделей MELD или Mayo [2, 10, 17]. Данные о выживаемости после трансплантации являются многообещающими для пациентов с ПБХ и превосходят результаты трансплантации для большинства других показаний. Тем не менее существует высокий уровень рецидива ПБХ у этих пациентов (30% в первые 10 лет и 40% в первые 15 лет) [10, 17, 123–125].

Прогноз. Бессимптомные пациенты имеют 50–70% 10-летней выживаемости, в то время как симптоматические пациенты имеют среднюю выживаемость 5–10 лет от клинической манифестации [66]. В настоящее время ПБХ может быть диагностирован в бессимптомной стадии у пациентов с повышенными ферментами печени. Получение лечения на более ранних стадиях приводит к более позитивному прогнозу [18, 49, 100]. Пятилетняя вероятность печеночной недостаточности при ПБХ-ассоциированном циррозе составляет 15–20%. Пациенты, у которых развивается цирроз и портальная гипертензия, имеют худшие результаты. Трехлетняя выживаемость после развития варикозного расширения вен пищевода составляет 59 и 46% – после первого варикозного кровотечения [14].

Многочисленные исследования из Северной Италии, Канады и Нидерландов также описали более высокие показатели смертности у мужчин с ПБХ, чем у женщин [21, 31, 126], это, возможно, связано с ухудшением реакции на УДХК у мужчин или более высокой вероятностью бессимптомного ПБХ у мужчин, что может задержать диагностику [23]. Среди пациентов с плохим ответом на УДХК у 30% развиваются осложнения через 10 лет [127].

Когортное исследование, проведенное международной исследовательской группой по ПБХ, показывает, что пациенты, способные достичь нормального уровня ЩФ и общего билирубина, имеют наилучшую выживаемость без трансплантации, поэтому лечение ПБХ должно быть направлено на нормализацию, а не просто на улучшение функциональных проб печени [121].

Заключение

Таким образом, в специализированной литературе, посвященной проблеме ПБХ, отмечается важность ранней диагностики заболевания с акцентом на биохимические маркеры холестаза (прежде всего ЩФ) и иммунологические маркеры (в первую очередь АМА) и раннего начала лечения с применением препарата 1-й линии – УДХК.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Zhao Y, Yin Z, Du H et al. The latest research trends in primary biliary cholangitis: a bibliometric analysis. *Clin Exp Med* 2022 Apr 7. DOI: 10.1007/s10238-022-00825-0
- Xu H, Yanny B. Primary Biliary Cholangitis: A Review. *Gene Expression* 2022; 21 (2): 45–50. DOI: 10.14218/GEJLR.2022.00013
- Tanaka A, Hirohara J, Nakano T et al. Association of bezafibrate with transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2021; 75 (3): 565–71. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.04.010
- Трухан Д.И., Викторова И.А., Сафонов А.Д. Болезни печени. СПб.: Фолиант, 2010. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19551702> [Truhan D.I., Viktorova I.A., Safonov A.D. Bolezni pecheni. Saint Petersburg: Foliant, 2010. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19551702> (in Russian).]
- Beuers U, Gershwin ME, Gish RG et al. Changing nomenclature for PBC: from 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *J Hepatol* 2015; 63: 1285–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.031
- Трухан Д.И., Викторова И.А., Сафонов А.Д. Болезни печени. СПб.: СпецЛит, 2019. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41392560> [Truhan D.I., Viktorova I.A., Safonov A.D. Bolezni pecheni. Saint Petersburg: SpecLit, 2019. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41392560> (in Russian).]
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017; 67 (1): 145–72. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.022
- Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM et al. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut* 2018; 67 (9): 1568–94. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315259
- Younossi ZM, Bernstein D, Shiffman ML et al. Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2019; 114 (1): 48–63. DOI: 10.1038/s41395-018-0390-3
- Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J et al. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2019; 69 (1): 394–19. DOI: 10.1002/hep.30145
- Leung KK, Deeb M, Hirschfield GM. Review article: pathophysiology and management of primary biliary cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52 (7): 1150–64. DOI: 10.1111/apt.16023
- Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines on the diagnosis and management of primary biliary cholangitis (2021). *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2021; 60 (12): 1024–37. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20211112-00794
- Smith A, Giles B, Aspinall RJ. Primary biliary cholangitis: advances in understanding and management. *Br J Hosp Med (Lond)* 2022; 83 (3): 1–9. DOI: 10.12968/hmed.2021.0450
- Imam MH, Lindor KD. The natural history of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2014; 34 (3): 329–33. DOI: 10.1055/s-0034-1383731
- Lu M, Li J, Haller IV et al. Factors Associated with Prevalence and Treatment of Primary Biliary Cholangitis in United States Health Systems. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16 (8): 1333–41.e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.10.018
- Wibawa IDN, Shalim CP. Geographical Disparity in Primary Biliary Cholangitis Prevalence: A Mini-review. *Gene Expression* 2022; 21 (2): 41–44. DOI: 10.14218/GE.2022.00005
- Gulamhusein AF, Hirschfield GM. Primary biliary cholangitis: pathogenesis and therapeutic opportunities. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17 (2): 93–110. DOI: 10.1038/s41575-019-0226-7
- Al-Harthy N, Kumagi T. Natural history and management of primary biliary cirrhosis. *Hepat Med* 2012; 4: 61–71. DOI: 10.2147/HMER.S25998
- Lazaridis KN, Talwalkar JA. Clinical epidemiology of primary biliary cirrhosis: incidence, prevalence, and impact of therapy. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41 (5): 494–500. DOI: 10.1097/01.mcg.0000225653.07932.8f
- Tanaka A. Current understanding of primary biliary cholangitis. *Clin Mol Hepatol* 2021; 27 (1): 1–21. DOI: 10.3350/cmh.2020.0028
- Lleo A, Jepsen P, Morengi E et al. Evolving Trends in Female to Male Incidence and Male Mortality of Primary Biliary Cholangitis. *Sci Rep* 2016; 6: 25906. DOI: 10.1038/srep25906
- Smyk DS, Rigopoulou EI, Pares A et al. Sex differences associated with primary biliary cirrhosis. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 610504. DOI: 10.1155/2012/610504
- Carbone M, Mells GF, Pells G et al. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2013; 144 (3): 560–9. e7; quiz e13-4. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.12.005
- Kim KA, Ki M, Choi HY et al. Population-based epidemiology of primary biliary cirrhosis in South Korea. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43 (1): 154–62. DOI: 10.1111/apt.13448
- Invernizzi F, Cilla M, Trapani S et al. Gender and Autoimmune Liver Diseases: Relevant Aspects in Clinical Practice. *J Pers Med* 2022; 12 (6): 925. DOI: 10.3390/jpm12060925
- Jeong SH. Current epidemiology and clinical characteristics of autoimmune liver diseases in South Korea. *Clin Mol Hepatol* 2018; 24 (1): 10–9. DOI: 10.3350/cmh.2017.0066
- Gatselis NK, Zachou K, Lygoura V et al. Geoepidemiology, clinical manifestations and outcome of primary biliary cholangitis in Greece. *Eur J Intern Med* 2017; 42: 81–8. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.05.006
- Kanth R, Shrestha RB, Rai I et al. Incidence of Primary Biliary Cholangitis in a Rural Midwestern Population. *Clin Med Res* 2017; 15 (1–2): 13–8. DOI: 10.3121/cm.2017.1351
- James OF, Bhopal R, Howel D et al. Primary biliary cirrhosis once rare, now common in the United Kingdom? *Hepatology* 1999; 30 (2): 390–4. DOI: 10.1002/hep.510300213
- Sood S, Gow PJ, Christie JM, Angus PW. Epidemiology of primary biliary cirrhosis in Victoria, Australia: high prevalence in migrant populations. *Gastroenterology* 2004; 127 (2): 470–5. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.04.064
- Myers RP, Shaheen AA, Fong A et al. Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a Canadian health region: a population-based study. *Hepatology* 2009; 50 (6): 1884–92. DOI: 10.1002/hep.23210
- Lu M, Zhou Y, Haller IV et al. Increasing Prevalence of Primary Biliary Cholangitis and Reduced Mortality With Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16 (8): 1342–1350.e1.
- Tanaka A, Mori M, Matsumoto K et al. Increase trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan. *Hepatol Res* 2019; 49: 881–9. DOI: 10.1111/hepr.13342
- Li H, Guan Y, Han C et al. The pathogenesis, models and therapeutic advances of primary biliary cholangitis. *Biomed Pharmacother* 2021; 140: 111754. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111754
- Liu X, Invernizzi P, Lu Y et al. Genome-wide meta-analyses identify three loci associated with primary biliary cirrhosis. *Nat Genet* 2010; 42 (8): 658–60. DOI: 10.1038/ng.627
- Hirschfield GM, Heathcote EJ, Gershwin ME. Pathogenesis of cholestatic liver disease and therapeutic approaches. *Gastroenterology* 2010; 139 (5): 1481–96. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.09.004
- Selmi C, Invernizzi P, Zuin M et al. Genetics and geoepidemiology of primary biliary cirrhosis: Following the footprints to disease etiology. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 265–80. DOI: 10.1055/s-2005-916319
- Selmi C, Mayo MJ, Bach N et al. Primary biliary cirrhosis in monozygotic and dizygotic twins: genetics, epigenetics, and environment. *Gastroenterology* 2004; 127 (2): 485–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.05.005
- Örnolfsson KT, Olafsson S, Bergmann OM et al. Using the Icelandic genealogical database to define the familial risk of primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2018; 68 (1): 166–71. DOI: 10.1002/hep.29675
- Gulamhusein AF, Juran BD, Lazaridis KN. GWAS in Primary Biliary Cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2015; 35: 392. DOI: 10.1055/s-0035-1567831
- Tanaka A, Leung PS, Gershwin ME. Environmental basis of primary biliary cholangitis. *Exp Biol Med (Maywood)* 2018; 243 (2): 184–9. DOI: 10.1177/1535370217748893
- Burroughs AK, Rosenstein IJ, Epstein O et al. Bacteriuria and primary biliary cirrhosis. *Gut* 1984; 25 (2): 133–7. DOI: 10.1136/gut.25.2.133
- Wang JJ, Yang GX, Zhang WC et al. Escherichia coli infection induces autoimmune cholangitis and anti-mitochondrial antibodies in non-obese diabetic (NOD). B6 (Idd10/Idd18) mice. *Clin Exp Immunol* 2014; 175 (2): 192–201. DOI: 10.1111/cei.12224
- Shimoda S, Nakamura M, Ishibashi H et al. HLA DRB4 0101-restricted immunodominant T cell autoepitope of pyruvate dehydrogenase

- complex in primary biliary cirrhosis: evidence of molecular mimicry in human autoimmune diseases. *J Exp Med* 1995; 181 (5): 1835–45. DOI: 10.1084/jem.181.5.1835
45. Tanaka A, Leung PSC, Gershwin ME. Pathogen infections and primary biliary cholangitis. *Clin Exp Immunol* 2018; 195: 25–34. DOI: 10.1111/cei.13198
 46. Juran BD, Lazaridis KN. Environmental factors in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 265–72. DOI: 10.1055/s-0034-1383726
 47. Amano K, Leung PS, Rieger R et al. Chemical xenobiotics and mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis: Identification of antibodies against a common environmental, cosmetic, and food additive, 2-octynoic acid. *J Immunol* 2005; 174 (9): 5874–83.
 48. Rieger R, Leung PS, Jeddeloh MR et al. Identification of 2-nonynoic acid, a cosmetic component, as a potential trigger of primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 2006; 27 (1): 7–16.
 49. Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ et al. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: A controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology* 2005; 42: 1194–202. DOI: 10.1002/hep.20907
 50. Tanaka A. PBC: No Longer a Western Disease? *Clin Liver Dis* 2020; 16: 227–30. DOI: 10.1002/cld.903
 51. Acharya C, Sahingur SE, Bajaj JS. Microbiota, cirrhosis, and the emerging oral-gut-liver axis. *JCI Insight* 2017; 2 (19): e94416. DOI: 10.1172/jci.insight.94416
 52. Fukui H. Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? *Inflamm Intest Dis* 2016; 1 (3): 135–45. DOI: 10.1159/000447252
 53. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20 (1): 2758. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758 [Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021; 20 (1): 2758. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758 (in Russian).]
 54. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Эпителий-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей. *Терапевтический архив*. 2022; 94 (8): 6–22. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.20152 [Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. et al. Epithelial protective therapy in comorbid diseases. *Practical Guidelines for Physicians*. *Терапевтический Архив*. 2022; 94 (8): 6–22. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.20152 (in Russian).]
 55. Ampuero J, Lucena A, Hernández-Guerra M et al. Primary biliary cholangitis and SARS-CoV-2 infection: incidence, susceptibility and outcomes. *Gut* 2021; Dec 7: gutjnl-2021-325700. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325700
 56. Прашнова М.К., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В., Захаренко С.М. COVID-19 у пациентов с первичным билиарным холангитом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022; 32 (3): 29–34. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-3-29-34 [Prashnova M.K., Rajhel'son K.L., Marchenko N.V., Zaharenko S.M. SOVID-19 u pacientov s pervichnym biliarnym holangitom. *Rossiyskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2022; 32 (3): 29–34. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-3-29-34 (in Russian).]
 57. Brevini T, Maes M, Webb GJ et al. FXR inhibition may protect from SARS-CoV-2 infection by reducing ACE2. *Nature* 2022; Dec 5. DOI: 10.1038/s41586-022-05594-0
 58. 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 (6): 1338–49. e5; quiz e15. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.029
 59. Purohit T, Cappell MS. Primary biliary cirrhosis: Pathophysiology, clinical presentation and therapy. *World J Hepatol* 2015; 7 (7): 926–41. DOI: 10.4254/wjh.v7.i7.926
 60. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов. М.: Практическая медицина, 2016. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27499786> [Truhan D.I., Filimonov S.N. *Differencial'nyj diagnoz osnovnyh gastroenterologicheskikh sindromov i simptomov*. Moscow: *Prakticheskaya medicina*, 2016. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27499786> (in Russian).]
 61. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных симптомов и синдромов при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Новокузнецк: Полиграфист, 2022. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48177755> [Truhan D.I., Filimonov S.N. *Differencial'nyj diagnoz osnovnyh simptomov i sindromov pri zabolevaniyah zheludochno-kishechnogo trakta*. Novokuzneck: *Poligrafist*, 2022. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48177755> (in Russian).]
 62. Hirschfield GM, Chazouillères O, Cortez-Pinto H et al. A consensus integrated care pathway for patients with primary biliary cholangitis: a guideline-based approach to clinical care of patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 15 (8): 929–39.
 63. Lebec D, Sicot C, Degott C, Benhamou JP. Portal hypertension and primary biliary cirrhosis. *Digestion* 1976; 14 (3): 220–6. DOI: 10.1159/000197934
 64. Huet PM, Vincent C, Deslauriers J et al. Portal hypertension in primary biliary cirrhosis (PBC): A reversible condition? Yes, but not in all UDCA treated patients. *Hepatol Res* 2009; 39 (10): 1032–8. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2009.00550.x
 65. Warnes TW, Roberts SA, Smith A et al. Portal hypertension in primary biliary cholangitis: prevalence, natural history and histological correlates. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021; 33 (12): 1595–602. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002033
 66. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50 (1): 291–308. DOI: 10.1002/hep.22906
 67. Assis DN. Chronic Complications of Cholestasis: Evaluation and Management. *Clin Liver Dis* 2018; 22 (3): 533–44. DOI: 10.1016/j.cld.2018.03.014
 68. Quarneri C, Muratori P, Lalanne C et al. Fatigue and pruritus at onset identify a more aggressive subset of primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 2015; 35 (2): 636–41. DOI: 10.1111/liv.12560
 69. Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; 353 (12): 1261–73. DOI: 10.1056/NEJMra043898
 70. 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
 71. Murillo Perez CF, Goet JC, Lammers WJ et al. Milder disease stage in patients with primary biliary cholangitis over a 44-year period: A changing natural history. *Hepatology* 2018; 67 (5): 1920–30. DOI: 10.1002/hep.29717
 72. Janmohamed A, Trivedi PJ. Patterns of disease progression and incidence of complications in primary biliary cholangitis (PBC). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2018; 34–35: 71–83. DOI: 10.1016/j.bpg.2018.06.002
 73. Invernizzi P, Crosignani A, Battezzati PM et al. Comparison of the clinical features and clinical course of antimitochondrial antibody-positive and -negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1997; 25 (5): 1090–5. DOI: 10.1002/hep.510250507
 74. Granito A, Muratori P, Muratori L et al. Antinuclear antibodies giving the 'multiple nuclear dots' or the 'rim-like/membranous' patterns: diagnostic accuracy for primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 (11–2): 1575–83. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03172.x
 75. Granito A, Muratori P, Quarneri C et al. Antinuclear antibodies as ancillary markers in primary biliary cirrhosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2012; 12 (1): 65–74. DOI: 10.1586/erm.11.82
 76. Nakamura M, Kondo H, Mori T et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45 (1): 118–27. DOI: 10.1002/hep.21472
 77. Mahl TC, Shockcor W, Boyer JL. Primary biliary cirrhosis: survival of a large cohort of symptomatic and asymptomatic patients followed for 24 years. *J Hepatol* 1994; 20 (6): 707–13. DOI: 10.1016/S0168-8278(05)80139-4
 78. Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM et al. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1996; 348 (9039): 1399–402. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)04410-8
 79. Prince M, Chetwynd A, Newman W et al. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology* 2002; 123 (4): 1044–51. DOI: 10.1053/gast.2002.36027

80. Locke GR, Therneau TM, Ludwig J et al. Time course of histological progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23 (1): 52–6. DOI: 10.1002/hep.510230108
81. Boonstra K, Beuers U, Ponstoen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: A systematic review. *J Hepatol* 2012; 56 (5): 1181–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.10.025
82. 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
83. Ruiz A, Lemoine S, Carrat F et al. Radiologic course of primary sclerosing cholangitis: assessment by three-dimensional magnetic resonance cholangiography and predictive features of progression. *Hepatology* 2014; 59 (1): 242–50. DOI: 10.1002/hep.26620
84. Rawashdeh B, Couillard A, Rawshdeh A et al. Primary Biliary Cholangitis: A Mini-review. *Gene Expression* 2022; 21 (2): 34–40. DOI: 10.14218/GE.2022.00016
85. Haliloglu N, Erden A, Erden I. Primary biliary cirrhosis: evaluation with T2-weighted MR imaging and MR cholangiopancreatography. *Eur J Radiol* 2009; 69 (3): 523–7. DOI: 10.1016/j.ejrad.2007.11.003
86. Sy AM, Ferreira RD, John BV. Hepatocellular Carcinoma in Primary Biliary Cholangitis. *Clin Liver Dis* 2022; 26 (4): 691–704. DOI: 10.1016/j.cld.2022.06.011
87. McGee EE, Castro FA, Engels EA et al. Associations between autoimmune conditions and hepatobiliary cancer risk among elderly US adults. *Int J Cancer* 2019; 144 (4): 707–17. DOI: 10.1002/ijc.31835
88. 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): 2439–51. DOI: 10.1007/s10620-020-06498-7
89. 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 (2–3): 132–41. DOI: 10.1007/s12016-015-8483-x
90. Trauner M, Graziadei IW. Review article: mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (8): 979–96. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1999.00596.x
91. Harms MH, van Buuren HR, Corpechot C et al. Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2019; 71 (2): 357–65.
92. Achufusi TGO, Safadi AO, Mahabadi N. *Ursodeoxycholic Acid*. StatPearls Publishing, 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. 2022 Jul 25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31424887/>
93. Patel A, Seetharam A. Primary Biliary Cholangitis: Disease Pathogenesis and Implications for Established and Novel Therapeutics. *J Clin Exp Hepatol* 2016; 6 (4): 311–8. DOI: 10.1016/j.jceh.2016.10.001
94. Bahar R, Wong KA, Liu CH, Bowlus CL. Update on New Drugs and Those in Development for the Treatment of Primary Biliary Cholangitis. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2018; 14 (3): 154–63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29928160/>
95. Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C et al.; 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; 149 (7): 1804–1812.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.07.061
96. Boberg KM, Wisløff T, Kjøllesdal KS et al. Cost and health consequences of treatment of primary biliary cirrhosis with ursodeoxycholic acid. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38 (7): 794–803. DOI: 10.1111/apt.12435
97. Cheung AC, Lammers WJ, Murillo Perez CF et al. Effects of Age and Sex of Response to Ursodeoxycholic Acid and Transplant-free Survival in Patients with Primary Biliary Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17 (10): 2076–84.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.12.028
98. 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): 879–91. DOI: 10.1002/hep.31776
99. Tang R, Wei Y, Li Y et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy. *Gut* 2018; 67 (3): 534–41. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313332
100. John BV, Schwartz K, Levy C, Dahman B et al. Impact of Obeticholic acid Exposure on Decompensation and Mortality in Primary Biliary Cholangitis and Cirrhosis. *Hepatol Commun* 2021; 5 (8): 1426–36. DOI: 10.1002/hep4.1720
101. Kulkarni AV, Tevethia HV, Arab JP et al. Efficacy and safety of obeticholic acid in liver disease-A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2021; 45 (3): 101675. DOI: 10.1016/j.clinre.2021.101675
102. Hirschfield GM, Mason A, Luketic V et al. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2015; 148 (4): 751–61.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.12.005
103. Hirschfield GM, Mason A, Luketic V et al. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2015; 148 (4): 751–61.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.12.005
104. Li Y, Lei R, Lei H et al. Side effect profile of pharmacologic therapies for liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2023; 35 (1): 1–14. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002471
105. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31643176/>
106. Honda A, Ikegami T, Nakamura M et al. Anticholestatic effects of bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis treated with ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2013; 57 (5): 1931–41. DOI: 10.1002/hep.26018
107. Vuppalanchi R, González-Huezo MS, Payan-Olivas R et al. A Multi-center, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Saroglitazar in Patients With Primary Biliary Cholangitis. *Clin Transl Gastroenterol* 2021; 12 (4): e00327. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000327
108. Ian Gan S, de Jongh M, Kaplan MM. Modafinil in the treatment of debilitating fatigue in primary biliary cirrhosis: a clinical experience. *Dig Dis Sci* 2009; 54 (10): 2242–6. DOI: 10.1007/s10620-008-0613-3
109. de Vries E, Bolier R, Goet J et al. Fibrates for Itch (FITCH) in Fibrosing Cholangiopathies: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology* 2021; 160 (3): 734–43. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.10.001
110. Cañado GGL, Couto CA, Guedes LV et al. Fibrates for the Treatment of Primary Biliary Cholangitis Unresponsive to Ursodeoxycholic Acid: An Exploratory Study. *Front Pharmacol* 2022; 12: 818089. DOI: 10.3389/fphar.2021.818089
111. Ballantyne JC, Loach AB, Carr DB. Itching after epidural and spinal opiates. *Pain* 1988; 33 (2): 149–60. DOI: 10.1016/0304-3959(88)90085-1
112. Liberal R, Zen Y, Mieli-Vergani G, Vergani D. Liver transplantation and autoimmune liver diseases. *Liver Transpl* 2013; 19 (10): 1065–77. DOI: 10.1002/lt.23704
113. Kwong AJ, Kim WR, Lake JR et al. OPTN/SRTR 2019 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant* 2021; 21 (Suppl. 2): 208–315. DOI: 10.1111/ajt.16494
114. Montano-Loza AJ, Hansen BE, 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): 96–107. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.10.001
115. Bosch A, Dumortier J, Maucort-Boulch D et al. Preventive administration of UDCA after liver transplantation for primary biliary cirrhosis is associated with a lower risk of disease recurrence. *J Hepatol* 2015; 63 (6): 1449–58. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.07.038
116. Kim WR, Lindor KD, Locke GR. Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a US community. *Gastroenterology* 2000; 119 (6): 1631–6.
117. Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2006; 130 (3): 715–20. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.12.029
118. 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 (6): 530–4. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.03.004
119. Kimura N, Takamura M, Takeda N et al. Paris II and Rotterdam criteria are the best predictors of outcomes in patients with primary biliary cholangitis in Japan. *Hepatol Int* 2021; 15 (2): 437–43. DOI: 10.1007/s12072-021-10163-0
120. Kumagi T, Guindi M, Fischer SE et al. Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary

- biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105 (10): 2186–94. DOI: 10.1038/ajg.2010.216
121. 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 (7): 1066–74 DOI: 10.14309/ajg.000000000000557
122. Goet JC, Murillo Perez CF, Harms MH et al.; GLOBAL PBC Study Group. A Comparison of Prognostic Scores (Mayo, UK-PBC, and GLOBE) in Primary Biliary Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2021; 116 (7): 1514–22. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001285
123. Martin P, DiMartini A, Feng S et al. 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 (3): 1144–65. DOI: 10.1002/hep.26972
124. Carbone M, Neuberger J. Liver transplantation in PBC and PSC: indications and disease recurrence. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35 (6–7): 446–54. DOI: 10.1016/j.clinre.2011.02.007
125. Neuberger J, Portmann B, Macdougall BR et al. Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *N Engl J Med* 1982; 306 (1): 1–4. DOI: 10.1056/NEJM198201073060101
126. ter Borg PC, Schalm SW, Hansen BE, van Buuren HR; Dutch PBC Study Group. Prognosis of ursodeoxycholic Acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. Results of a 10-yr cohort study involving 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (9): 2044–50. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00699.x
127. Mayo MJ. Natural history of primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2008; 12 (2): 277–88. DOI: 10.1016/j.cld.2008.02.012

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Поступила в редакцию / Received: 19.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 30.01.2023

Принята к публикации / Accepted: 02.03.2023