

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Янецкого» МЗ РФ

Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

Рецензия асс. кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО к.м.н. Вырвы
П.В. на реферат ординатора 1 года обучения по специальности терапия Торгунаковой М.С. по
теме «Диагностика и тактика ведения первичного билиарного холангита»

Оценочные критерии	Положительный/Отрицательный
Структурированность	Отм
Отсутствие орфографических ошибок	грамматное изложение
Соответствие содержания теме	соответствует
Владение терминологией	владеет в полном объеме
Полнота и глубина раскрытия темы	раскрыта все темы
Логичность доказательной базы	есть
Круг использования научных источников	и заруб. и отеч. литер.

Итоговая оценка: *Отм (5).*

Комментарии:

Дата: *21.02.2022*

Подпись: *Вырвы*

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет
им.проф.В.Ф.Войно-Ясенецкого» МЗ РФ

Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

Реферат

Диагностика и тактика ведения первичного билиарного холангита

Выполнила: ординатор 1 года обучения
10 группы кафедры внутренних болезней
и иммунологии с курсом ПО Торгунакова М.С.

Красноярск, 2020г

Оглавление

Введение	3
История вопроса.....	3
Эпидемиология	4
Этиология и патогенез.....	4
Диагностика холестаза	5
Дифференциальный диагноз холестаза	6
Диагностика ПБХ.....	10
Стратификация уровней риска при ПБХ.....	11
Лечение	12
Список литературы.....	13

Введение

Первичный билиарный холангит (ПБХ) — хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание печени, характеризующееся негнойным деструктивным холангитом с поражением в первую очередь внутридольковых и септальных желчных протоков, приводящее при естественном течении к билиарному циррозу печени. При котором единственным средством спасти жизнь больному становится трансплантация печени (ПБХ - одна из самых частых причин трансплантации печени) [1,2]. Знание врачом этиопатогенеза, клинических особенностей, тактики ведения и лечения больных ПБХ способствует успешной диагностике ПБХ на ранних стадиях, своевременному оказанию медицинской помощи больным и недопущению развития цирротических изменений печени у пациентов с ПБХ.

История вопроса

Впервые клинические признаки ПБХ были описаны еще в 1851 г., а активное изучение данной патологии началось после ее включения в номенклатуру заболеваний гепатобилиарной системы под термином «первичный билиарный цирроз» в 1949 г. Данная номенклатура была пересмотрена в 2014 г. В рамках этого процесса первичный билиарный цирроз предложено называть первичным билиарным холангитом, что обусловлено успехами современной медицины, позволяющими диагностировать данное заболевание у большинства пациентов на более ранних этапах – до развития цирротических изменений печени. Изменение терминологии было ратифицировано Европейским обществом по изучению заболеваний печени (EASL) в ноябре 2014 г. и поддержано Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени (AASLD) в апреле 2015 г., а также Американской гастроэнтерологической ассоциацией (AGA) в июле 2015 г. [3].

Стоит отметить, что в пока еще действующей системе международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) рассматриваемая патология попрежнему кодируется K74.3 «Первичный билиарный цирроз» [4]. Сформулированный на сегодняшний день вариант МКБ-11-бета, который продолжает разрабатываться экспертами ВОЗ, уже включает диагноз «первичный билиарный холангит» под кодом DB96.1 [5].

Эпидемиология

Болеют ПБХ преимущественно женщины (что подтверждается данными крупных регистров, но не нашло объяснения [6]. Соотношение женщин и мужчин в среднем составляет 10 : 1 [2]. Наиболее молодой возраст, в котором он описан, — 15 лет (у девушки в постменопаузе). У детей случаи с классической клинической картиной не известны. По многочисленным опубликованным данным, каждая женщина из 1000 женщин старше 40 лет страдает ПБХ. Заболеваемость им составляет приблизительно 1–2 случая на 100 000 населения в год. По разным данным, заболеваемость колеблется в пределах 0,3–5,8, распространенность — 1,9–40,2 на 100 000 [6]. Отмечается тенденция варьирования распространенности ПБХ в зависимости от региона с диапазоном от 19 случаев на 1 млн человек населения в Израиле до 402 случаев на 1 млн человек населения в США [3]. В странах Азии более низкие показатели заболеваемости и распространенности, чем в западных странах [2]. Данные по распространенности и заболеваемости ПБХ в Российской Федерации в настоящий момент отсутствуют [2].

Этиология и патогенез

ПБХ считается многофакторным заболеванием. Ведущую роль в возникновении ПБХ отводят взаимодействию генетических и эпигенетических факторов риска с экологическими триггерами, приводящему к иммуноопосредованному повреждению желчных протоков с последующим развитием холестаза, дуктопении. Все это в итоге вызывает фиброз и цирроз печени. К экологическим провокационным факторам развития ПБХ относят ксенобиотики, которые могут либо имитировать, либо модифицировать липоевую кислоту (метаболиты ацетаминофена), часто используемые при производстве косметики [2].

Патогенетические механизмы ПБХ в настоящий момент остаются не полностью изученными. ПБХ является хроническим холестатическим аутоиммунным заболеванием, поражающим эпителиальные клетки внутрипеченочных желчных протоков. Его «визитная карточка» — выявляемые в крови специфичные АМА (антимитохондриальные антитела), а также характерная гистологическая картина поражения желчных протоков. АМА представляют собой специфические для данной патологии аутоантитела, которые могут проходить через эпителий желчных протоков и нарушать митохондриальную функцию холангиоцитов. Это происходит путем повреждения молекул липоевой кислоты, присутствующей на мембране митохондрий.

Кроме потери появления АМА наблюдается повышение уровня CD4+, CD8+, ПДК-E2-специфических Т-клеток в печени (ПДК-E2 – это пируватдегидрогеназный комплекс митохондрий холангиоцитов). Под действием триггерных факторов происходит активация иммунных клеток воздействующих на Т-лимфоциты, Т-лимфоциты продуцируют ФНО- α , который индуцирует апоптоз холангиоцитов, а также ИФН- γ , стимулирующий дальнейшее образование цитотоксических Т-лимфоцитов, и ИЛ-4, способствующий активации В-клеток и дальнейшей продукции антител, специфичных для ПДК-E2.

Иммунологическое повреждение поддерживается холестатическим. Холангиоциты создают защитный апикальный щелочной барьер, стабилизирующий гликокаликс, путем секреции бикарбоната в просвет желчного протока. Этот щелочной барьер сохраняет соли желчных кислот в их полярном, непроницаемом для мембраны состоянии. Желчная секреция при ПБХ нарушается в связи с возникающими дефектами в работе переносчиков и каналов, расположенных на мембране холангиоцитов, задействованных в образовании бикарбонатов. Неисправный бикарбонатный секреторный аппарат ослабляет щелочной барьер, что приводит к частичному протонированию глицин-конъюгированных (рКа 4) вместо таурин-конъюгированных (рКа 1-2) желчных солей, в результате чего образующиеся глицин-конъюгированные ЖК становятся аполярными (меняют заряд) и приобретают способность пересекать мембрану холангиоцитов независимо от активности транспортеров солей желчи, тем самым индуцируя апоптоз в холангиоцитах. Разрушающиеся клетки секретируют медиаторы, воздействующие на синусоидальные клетки, среди которых выделяют клетки Ито (звездчатые) — основные клетки, синтезирующие экстрацеллюлярный матрикс в поврежденной печени. В результате прогрессирующего хронического повреждения клетки Ито активируются, дифференцируются в миофибробластоподобные клетки, приобретая сократительные, провоспалительные и профибротические свойства, что приводит к нарушению взаимодействия фибротических и антифибротических механизмов, избыточному синтезу экстрацеллюлярного матрикса и формированию фиброза печени [2].

Диагностика холестаза

Холестаз представляет собой нарушение образования и/или оттока желчи, которое может оставаться бессимптомным или проявляться утомляемостью, зудом, неприятными ощущениями в правом верхнем квадранте живота, желтухой. Ранние биохимические маркеры холестаза — повышение уровня ЩФ и ГГТ в сыворотке крови. Позднее повышается уровень билирубина. Холестаз расценивают как хронический при его продолжительности более 6 мес.

Холстаз подразделяют на внутрпеченочный и внепеченочный, а по механизму расстройства образования желчи — на гепатоцеллюлярный и холангиоцеллюлярный. Желтуха представляет собой окрашивание кожи, склер и слизистых вследствие гипербилирубинемии, которое свидетельствует о тяжести холестаза, но может иметь в своей основе весьма разнообразные причины — над-, внутри- и подпеченочные.

Дифференциальный диагноз холестаза

1. Гепатоцеллюлярный холестаз

- Алкогольный стеатогепатит - Стигмы систематического употребления избыточного количества алкоголя (контрактура Дюпюитрена, гиперемический воротничок, телеангиэктазии, ринофима, увеличение околоушных желез, >26 по шкале SAGE), повышение АЛТ более 3 норм, АСТТ/АЛТ более 2 норм, повышении ГГТ от 5-10 норм, увеличено содержание IgA в сыворотке крови углеводов-дефицитного трансферрина в крови [10].
- Неалкогольный стеатогепатит – повышение АЛТ менее 3 норм, АСТТ/АЛТ менее 1,3 норм, повышении ГГТ до 2 норм, увеличение содержания общего билирубина за счет прямой фракции в 2 раза, увеличение содержания триглицеридов более 1,7 ммоль/л, снижение уровня ХС ЛПВП ниже 0,9 ммоль/л у мужчин и ниже 1,0 ммоль/л у женщин. ПоУЗИ печени диффузная гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры; нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка; дистальное затухание эхосигнала [10])
- Холестаз, вызванный лекарственным препаратом – в анамнезе прием гепатотоксичных лекарственных препаратов, например, парацетамол, сульфаниламиды, дигидралазин, изониазид, индометацин, амоксициллина клавулонат, амитриптиллин, хлорпромазин, эстрогены, азатиоприн, диазепам, сулиндак, метимазол, фенилбутазон, макролиды, диклофенак, напроксен, аллопуринол, амиодарон, аспирин, кетоконазол, КОК, анаболические стероиды, циклоспорин А; повышение уровня ЩФ более 2 норм, АЛТ/ЩФ менее 2 [7]. EASL рекомендует прекратить прием лекарственных средств и проследить влияние этой меры на интенсивность холестаза [6]. Для определения вероятности лекарственного поражения печени также рекомендовано проведение пробы с повторным назначением препарата, использование шкалы оценки причинно-следственной связи Roussel Uclaf [8].
- Моногенные наследственные расстройства:

- доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз 1–3-го типа характеризуется эпизодами холестаза, желтуха и кожного зуда в течение недель – месяцев с последующим полным разрешением всех симптомов. Уровень ГГТ остается нормальным или слегка повышается, а уровень ЩФ повышен у большинства пациентов. В отличие от PFIC у этих больных отсутствует прогрессирующее поражение печени, никогда не развивается цирроз [11].
- прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 1–3-го типа- Обычно зуд и желтуха развиваются в течение первых недель после рождения. Дети отстают в развитии, подавляющее большинство больных также страдают потерей слуха, диарей и панкреатитом. В биохимических тестах фиксируют нормальный и даже субнормальный уровень ГГТ, нормальный уровень холестерина, умеренное повышение уровней билирубина и трансаминаз, нарушение свертывания крови вследствие дефицита витамина К, значительное повышение содержания хенодезоксихолевой и холевой кислот. УЗИ, КТ либо МРТ не выявляют какой-либо патологии, в том числе расширения внутри- или внепеченочных желчных протоков. Достоверный критерий диагностики - определение мутации гена ATP8B8, BSEP/ABCB11), ABCB4 [11].
- внутрипеченочный холестаз беременных- устанавливается на основании появления зуда во время беременности, повышения уровня АЛТ (до 10-20 норм) и желчных кислот, билирубина до 85мкмоль/л натощак в сыворотке крови и исключения других причин зуда и нарушения функции печени. Диагноз считается подтвержденным после нормализации печеночных проб после родов.
- Узелковая регенераторная гиперплазия – явления тромбоза, склероза и окклюзии ветвей и даже основного ствола воротной вены (по ЦДК ППС), по УЗИ печени: гипо- или гиперэхогенное изменение; при доплеровском обследовании — артериальный сигнал (дифференцируется от гепатоцеллюлярной аденомы, для которой характерным является венозный сигнал); перед введением контрастного вещества опухоль гипо- или изоденсная; после быстрого введения в артериальной фазе заметен артериальный сосуд, расположенный в пределах центрального фиброза; в очагах >3 см, как правило, видны характерные фиброзные перегородки и центральный рубец [9].
- Сепсис – наличие синдрома системного воспалительного ответа, выявление микробиологической культуры при посеве крови, > 43 мкмоль/л), уровень аланинаминотрансаминазы в сыворотке в крови более чем в два раза превышает

верхнюю границу нормы, протромбиновое время или международное нормализованное отношение более чем в 1,5 раза превышает контрольные значения [12].

- Полное парентеральное питание
- Синдром Бадда—Киари - лейкоцитоз, увеличение СОЭ, ПТВ, АЛТ, АСТ, ЩФ. По УЗИ, МСКТ ОБП с контрастированием тромбоз печеночных вен и/или нижней полой вены, повышение портального давления, понижение окклюзионного давления в печеночных венах.
- Холестатическая форма вирусного гепатита- HBsAg, anti-HCV.
- Синдром Алажиля - типичное лицо с гипертелоризмом, глубоко посаженными глазами и широкой плоской переносицей, а также поражение сердца, почек, скелета, ЦНС. У 70% пациентов болезнь вызвана мутацией гена JAG1.

2. Холангиоцеллюлярный (билиарный) холестаз

- Первичный билиарный холангит- увеличение ЩФ в 1.5 раза и более, наличие АМА, гистологическая картина негнойного деструктивного холангита и деструкции внутридольковых желчных протоков, повышение IgM, Антитела анти-gp210 (Антитела к белку ядерной мембраны IgG), Антитела анти-sp100 (Антитела к белку ядерных гранул, IgG) [10].
- Первичный склерозирующий холангит- повышен уровень трансаминаз до 2-3 норм. У 70% больных при установлении диагноза уровень сывороточного билирубина в пределах нормальных значений. У 61% больных повышен уровень IgG, как правило, в 1,5. У больных ПСХ обнаруживаются антитела: перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические (pANCA) (26-94%), антинуклеарные антитела (ANA) (8-77%), антигладкомышечные антитела (SMA) (0-83%). По МРХПГ диффузные мультифокальные кольцевидные структуры, чередующиеся с участками нормальных или слегка расширенных протоков, короткие тяжёобразные стриктуры, мешотчатые выпячивания [10].
- IgG4-ассоциированный холангит- повышение сывороточной концентрации IgG4, из сопутствующих заболеваний отмечается аутоиммунный панкреатит, иммунолобулин-G4-ассоциированный дакриoadенит/сиаладенит, иммунолобулин-G4-ассоциированный ретроперитонеальный фиброз, гистологически выраженная плазмоцитарная инфильтрация, фиброз, IgG4-позитивными плазматическими клетками более 10 в п/зр,

облитерирующий флебит. По МРХПГ диффузное или сегментарное сужение внутрипеченочных и /или внепеченочных протоков в сочетании с утолщением стенки протоков [10].

- Муковисцидоз- гепатомегалия, персистирующее повышение АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, ген СЕР, жировая дистрофия; холестаза; портальная гипертензия; мульти-лобулярный и очаговый билиарный цирроз.
- Лекарственные холангиопатии- в анамнезе прием гепатотоксичных лекарственных препаратов, например, парацетамол, сульфаниламиды, дигидралазин, изониазид, индометацин, амоксициллина клавулат, амитриптилин, хлорпромазин, эстрогены, азатиоприн, диазепам, сулиндак, метимазол, фенилбутазон, макролиды, диклофенак, напроксен, аллопуринол, амиодарон, аспирин, кетоконазол, КОК, анаболические стероиды, циклоспорин А; повышение уровня ЩФ более 2 норм, АЛТ/ЩФ менее 2 [7]. EASL рекомендует прекратить прием лекарственных средств и проследить влияние этой меры на интенсивность холестаза [6]. Для определения вероятности лекарственного поражения печени также рекомендовано проведение пробы с повторным назначением препарата, использование шкалы оценки причинно-следственной связи Roussel Uclaf.
- Болезнь Кароли - ген PKHD1, повышение билирубина и его фракций, аспарагиновой и аланиновой аминотрансферазы (АСТ, АЛТ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ). УЗИ позволяет выявить расширение желчных протоков (диаметр общего желчного протока более 6 мм), кисты. Эхографически кисты проявляются тонкостенными округлыми образованиями внутри паренхимы печени. Их дифференциация от вен производится по данным ультразвуковой доплерографии. Возможно нагноение кист и абсцедирование печени. Также при УЗИ печени можно выявить увеличение размеров печени, увеличение ее эхогенности вследствие фиброза паренхимы. Болезнь Кароли часто сопровождается поликистозом почек, что также диагностируется с помощью УЗИ.
- Реакция «трансплантат против хозяина»- повышение билирубина более 50 мкмоль/л, АЛТ и АСТ более 3 норм.
- Гистиоцитоз из клеток Лангерганса- Клинически проявляется гепатомегалией, желтухой, а также симптомами, ассоциированными с печеночноклеточной недостаточностью (периферические отеки, кровоточивость, энцефалопатия) 5 и/или холестазом (зуд, ксантомы, дефицит жирорастворимых витаминов). Лабораторно:

гипербилирубинемия, гипопропротеинемия, гипоальбуминемия, повышение ГГТП, ЩФ, АЛТ/АСТ, асцит, отеки) и/или гистологическое подтверждение. В исходе поражения печени формируются цирроз и портальная гипертензия. Гистология. При стандартной окраске гематоксилин-эозином в патологических очагах выявляется инфильтрация крупными округлыми клетками со складчатым ядром и обильной бледной цитоплазмой. Помимо патологических клеток Лангерганса в инфильтрате встречаются лимфоциты, эозинофилы, моноциты/макрофаги. Иммуногистохимия. Верификация диагноза осуществляется при окрашивании клеток инфильтрата реагентом, специфичным к антигенам CD1a и CD207 (лангерин). Характерна также экспрессия белка S100, α-D-маннозидаза, АТФаза. Электронная микроскопия. Выявляется характерная цитоплазматическая структура, по форме напоминающая теннисную ракетку, — гранула Бирбека [13].

Диагностика ПБХ

1. Клинические и биохимические признаки

Больные предъявляют жалобы на кожный зуд и утомляемость. Для ПБХ характерно повышение уровня ЩФ, ГГТ высокий уровень IgM. Возможно повышение уровня АСТ, АЛТ. Гипербилирубинемия появляется при прогрессировании ПБХ. При ПБХ увеличивается концентрация холестерина и появляются ксантомы и ксантелазмы. У взрослых с холестазом в отсутствие признаков системного заболевания основанием для диагноза ПБХ может быть повышение уровня ЩФ в сочетании с титром АМА >1:40.

2. Иммунологические маркеры

Для ПБХ патогномична АМА-серопозитивность в отношении E2-субъединицы пируватдегидрогеназного комплекса. При АМА-серонегативности основанием для диагноза ПБХ при холестазах может служить АНА-специфическая флюоресценция в виде пятен в ядре или перинуклеарных колец либо положительный результат твердофазного иммуноферментного анализа на sp100 или gp210.

3. Визуализирующие исследования

ПБХ не вызывает морфологических изменений печени, поддающихся визуализации. УЗИ органов брюшной полости при подозрении на ПБХ необходимо, чтобы исключить внепеченочную этиологию холестаза и новообразований печени.

4. Гистология

Биопсия печени для подтверждения диагноза ПБХ необходима только при отсутствии ПБХ-специфических антител или подозрении на сопутствующее заболевание печени

(аутоиммунный гепатит, НАСГ, поражение системным заболеванием). Гистологическая картина ПБХ характеризуется хроническим негнойным воспалением вокруг внутридольковых и септальных желчных протоков, разрушающим их. Его описывают как «цветущее поражение». Воспалительные инфильтраты состоят преимущественно из Т-лимфоцитов с небольшой примесью В-лимфоцитов, макрофагов и эозинофилов.

Стратификация уровней риска при ПБХ

Даже при терапии УДХК прогрессирование ПБХ может продолжаться и приводить к печеночной недостаточности и смерти, поэтому у всех больных ПБХ необходимо оценивать риск прогрессирования до терминальной стадии и потенциальную потребность в дополнительном лечении.

Оценка биохимического ответа на 12-месячную УДХК-терапию является наиболее проверенным и легко применимым критерием отбора больных, которым необходима терапия второй линии. Обычно руководствуются результатами 12-месячного применения, но результаты 6-месячного не менее точны. Наиболее прогностически значимы 2 показателя: ЩФ и билирубин. Простыми, удобными и надежными инструментами отбора являются Парижские критерии-I (критерий неэффективности: Уровень ЩФ $\geq 3 \times$ ВГН, или АсАТ $\geq 2 \times$ ВГН, или билирубина > 1 мг/дл) и -II (уровень ЩФ $\geq 1,5 \times$ ВГН, или АСТ $\geq 1,5 \times$ ВГН, или билирубина > 1 мг/дл). Количественную оценку эффективности терапии следует проводить по шкалам GLOBE(Уровень билирубина, ЩФ, альбумина и количество тромбоцитов после 12-месячной терапии, Возраст к моменту начала терапии) и UK-PBC(Уровень билирубина, ЩФ и АсАТ (или АлАТ) после 12-месячной терапии, Исходный уровень альбумина и количество тромбоцитов) [6,14,15].

Особое внимание требует оценка симптомов заболевания: прогрессирование или отсутствие положительной динамики в отношении проявлений кожного зуда, утомляемости, с.Шегрена, остеопороза, сопутствующих аутоиммунных заболеваний является показанием для направления пациента в специализированный стационар.

Если биохимические показатели функции печени, УЗИ, эластометрия свидетельствуют о цирротических изменениях печени, то пациентку необходимо провести обследование для выявления гепатоцеллюлярного рака и варикоза. Если же цирротические изменения сочетаются с гипрбилирубинемией и/или печеночной недостаточностью, то необходимо направить пациента в специализированный или трансплантологический центр [6].

Лечение

Терапия ПБХ направлена на предупреждение развития терминальной стадии цирроза и его осложнений и облегчение сопутствующих симптомов.

- *Урсодезоксихолевая кислота*

УДХК является гепатопротектором. Уменьшает содержание холестерина в желчи преимущественно путем дисперсии холестерина и формирования жидко-кристаллической фазы. Оказывает влияние на энтерогепатическую циркуляцию желчных солей, уменьшая реабсорбцию в кишечнике эндогенных более гидрофобных и потенциально токсичных соединений. Урсодезоксихолевая кислота снижает литогенный индекс желчи, увеличивая содержание в ней желчных кислот. Способствует частичному или полному растворению холестериновых желчных камней при пероральном применении. Оказывает холеретическое действие [16].

По опубликованным данным, оптимальная доза УДХК составляет 13–15 мг/кг в сутки за один или (в целях лучшей переносимости) два приема. УДХК в дозе 13–15 мг/кг в сутки является препаратом первой линии во всех случаях ПБХ и обычно применяется пожизненно. УДХК вполне безопасна. Ее побочное действие при приеме в рекомендованных дозах минимально: прибавка массы тела около 3 кг в первые 12 мес. терапии, истончение волос, изредка — диарея и метеоризм. Сообщений о тератогенности УДХК не опубликовано, как и данных доказательных исследований ее применения у беременных и кормящих женщин. Прием УДХК до беременности, в I и последующих триместрах и при естественном вскармливании считают безопасным.

- *Обетихолевая кислота*

ОБХК показана в дополнение к УДХК при недостаточном ответе на нее или как монотерапия при ее непереносимости. EASL считает показанным применение ОБХК в подобных случаях в начальной дозе 5 мг с последующим увеличением за 6 мес. до 10 мг в зависимости от переносимости. В РФ этот препарат не зарегистрирован к применению [17].

- *Препараты, применяемые вне лицензированных показаний*

Результаты рандомизированного клинического исследования применения при ПБХ будесонида (у больных без цирроза) и безафибрата (обоих в сочетании с УДХК) еще не опубликованы, в связи с чем рекомендаций по их терапевтическому применению EASL дать не может.

Симптоматическая терапия

- Кожный зуд

Исходя из наиболее благоприятного профиля безопасности, как средство первой линии, несмотря на некоторые его недостатки, рекомендуется назначать холестирамин не упуская из вида профилактику его взаимодействия с другими препаратами, обусловленного анионсвязывающими свойствами. Как антизудный препарат второй линии рекомендуется рифампицин в дозе 150–300 мг/сут с контролем биохимических показателей функции печени через 6 и 12 нед. от начала терапии и с последующим увеличением дозы, учитывая его потенциальную гепатотоксичность, и немедленной отменой, если она проявилась.

Исходя из наиболее благоприятного профиля безопасности, как средство первой линии, несмотря на некоторые его недостатки, рекомендуется назначать холестирамин, не упуская из вида профилактику его взаимодействия с другими препаратами, обусловленного анионсвязывающими свойствами. Как антизудный препарат второй линии рекомендуется рифампицин в дозе 150–300 мг/сут с контролем биохимических показателей функции печени через 6 и 12 нед. от начала терапии и с последующим увеличением дозы, учитывая его потенциальную гепатотоксичность, и немедленной отменой, если она проявилась.

- Гиперлипидемия

При сопутствующем метаболическом синдроме (с высоким уровнем холестерина, низким — холестерина ЛПВП и высоким — ЛПНП) показания к назначению холестерин-понижающих препаратов оцениваются индивидуально. Противопоказанием к их применению ПБХ не является.

- Остеопороз

Рекомендованы препараты кальция и витамина D при ПБХ назначаются в соответствии с местными рекомендациями.

Трансплантация печени

Показания к трансплантации печени следует оценивать при возникновении осложнений цирроза, наличии маркеров его тяжести (например, стойкой гипербилирубинемии 50 мкмоль/л, или 3 мг/дл, либо оценке по MELD > 15 баллов) или упорно не уступающего медикаментозной терапии зуда. Внесение в лист ожидания регулируется соответствующими местными (обычно в пределах страны) рекомендациями.

Список литературы

1. Plyassova BS, Baymakhanov BB, Kyzdarbekov AM, Kassymova TV, Umarova RA, Ayupova VS, Abzharparova BS, Izenova MI, Yerezhepov BA. The first results of genotyping of virus hepatitis D and virus hepatitis B in Kazakhstan. Congress EASL. Paris; 2018.
2. Vinnitskaya E.V., Absandze K.G., Arkhipova E.V., Ivanov A.N., Sbikina E.S., Sandler Yu.G. Primary Biliary Cholangitis and Ursodeoxycholic Acid: Therapy Progress and Challenges. Doctor.Ru. 2019; 3(158): 33–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-33-39.
3. Пенкина Т.В., Шикина Е.А., Дичева Д.Т., Березутская О.Е., Головкина Н.Л., Бектемирова Л.Г., Андреев Д.Н., Караулов С.А. Первичный билиарный холангит – новая нозологическая единица в классификации болезней печени (обзор литературы и собственное клиническое наблюдение). Медицинский совет. 2019; 3: 76-82. DOI:<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-76-82>.
4. mkb-10.com [интернет]. Международная классификация болезней 10-го пересмотра. [доступ от 10.02.2020]. Доступ по ссылке <https://mkb-10.com/index.php?pid=10360>.
5. icd11.ru [интернет]. Международная классификация болезней 10-го пересмотра. [доступ от 10.02.2020]. Доступ по ссылке <http://icd11.ru/>.
6. European Association for the Study of the Liver (EASL). Диагностика и тактика ведения первичного билиарного холангита: клинические рекомендации EASL. Journal of Hepatology 2017 vol. 67 | 145–172
7. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии. Справочные материалы / В.Т. Ивашкин, М.В.Маевская, М.С.Жаркова, И.Н.Тихонова, Е.А.Федосьина, Ч.С.Павлов.- М.:МЕДпресс-информ,2016.-176с.:ил. ISBN 978-5-00030-328-3.
8. Клинические рекомендации: Лекарственные поражения печени 2014г. Доступно по ссылке:<https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2019/%D0%9A%D0%9B%D0%98%D0%9D%D0%98%D0%A7%D0%95%D0%A1%D0%9A%D0%98%D0%95%20%D0%A0%D0%95%D0%9A%D0%9E%D0%9C%D0%95%D0%9D%D0%94%D0%90%D0%A6%D0%98%D0%98.%20%D0%9B%D0%95%D0%9A%D0%90%D0%A0%D0%A1%D0%A2%D0%92%D0%95%D0%9D%D0%9D%D0%AB%D0%95%20%D0%9F%D0%9E%D0%A0%D0%90%D0%96%D0%95%D0%9D%D0%98%D0%AF%20%D0%9F%D0%95%D0%A7%D0%95%D0%9D%D0%98.pdf>
9. empendium.com/ru/table/B33.7.16-1. [интернет]. Портал для врачей. Доступно по ссылке: <https://empendium.com/ru/table/B33.7.16-1>.
10. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации В.Т. Ивашкин¹, М.В. Маевская¹, Ч.С. Павлов¹,

И.Н. Тихонов¹, Е.Н. Широкова¹, А.О. Буеверов¹, О.М. Драпкина², Ю.О. Шульпекова¹, В.В. Цуканов³, С.Н. Маммаев⁴, И.В. Маев⁵, Л.К. Пальгова. Доступно по ссылке: <http://pharm->

[spb.ru/docs/lit/Gastroenterologia_Rekomendazii%20po%20diagnostike%20i%20lecheniyu%20nealkogolnoi%20jirovoi%20bolezni%20pecheni%20\(ROIP,%20RGA,%202016\).pdf](http://pharm-spb.ru/docs/lit/Gastroenterologia_Rekomendazii%20po%20diagnostike%20i%20lecheniyu%20nealkogolnoi%20jirovoi%20bolezni%20pecheni%20(ROIP,%20RGA,%202016).pdf)

11. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ХОЛЕСТАЗА Москва 2013. Доступно по ссылке: https://minzdrav.med04.ru/Clinical_recommendations/%D0%A5%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%B7.pdf.
12. Мишнёв О.Д., Туманова У.Н., Щеголев А.И. ПАТОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ СЕПСИСЕ // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 8-2. – С. 267-271; URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=11798> (дата обращения: 20.02.2020).
13. ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ГИСТИОЦИТОЗ ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА. Доступно по ссылке: <http://nodgo.org/sites/default/files/%D0%A4%D0%9A%D0%A0%20%D0%BF%D0%BE%20%D0%B4%D0%B8%D0%B0%D0%B3%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B5%20%D0%B8%20%D0%BB%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8E%20%D0%B3%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BE%D1%86%D0%B8%D1%82%D0%BE%D0%B7%20%D0%B8%D0%B7%20%D0%BA%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%BA%20%D0%9B%D0%B0%D0%BD%D0%B3%D0%B5%D1%80%D0%B3%D0%B0%D0%BD%D1%81%D0%B0.pdf>.
14. Global PBC Study Group. [интернет]. Доступно по ссылке: <http://www.globalpbc.com/glob>
15. UK-PBC. [интернет]. Доступно по ссылке: www.uk-pbc.com
16. [vidal.ru](http://www.vidal.ru). [интернет]. Справочник лекарственных средств Видаля. Доступно по ссылке: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/1100>
17. grls.rosminzdrav.ru [интернет]. ГРЛС. Доступно по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%9e%d0%b1%d0%b5%d1%82%d0%b8%d1%85%d0%be%d0%bb%d0%b5%d0%b2%d0%b0%d1%8f&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1®type=1&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>
- 18.