



ПРИНЦИПЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ЦИРРОЗА

Райхельсон К. Л., Мительглик У. А., Зубарева А. С., Марченко Н. В., Семенов Н. В., Барановский А. Ю.
СПб ГМУ имени И. И. Мечникова

РЕЗЮМЕ

Проведен обзор существующих методов патогенетического и симптоматического лечения первичного билиарного цирроза и рассмотрены перспективные направления его терапии. Также представлены собственные данные ретроспективного анализа применения S-аденозилметионина (гептрал) у 27 пациентов ПБЦ, получающих базисную терапию УДХК. При его применении внутривенно по 400 мг 2 раза в сутки на протяжении 3 недель отмечено уменьшение выраженности кожного зуда, оцененного по визуально-аналоговой шкале, субъективное снижение утомляемости и уменьшение уровня сывороточного билирубина.

SUMMARY

A survey of existing methods of pathogenetic and symptomatic treatment of primary biliary cirrhosis has been made and it has reviewed prospective directions of its therapy. It also presents a retrospective analysis of our own data of S-adenosylmethionine (Heptral) in 27 patients PBC receiving UDCA basic therapy. In its application intravenously of 400 mg 2 times daily for 3 weeks showed a reduction in the severity of pruritus, assessed by visual analogue scale, a subjective decrease fatigability and a decrease level of serum bilirubin.

В последние несколько десятилетий достигнуты значительные успехи в лечении первичного билиарного цирроза (ПБЦ), что привело к увеличению продолжительности жизни пациентов. Рекомендации по лечению ПБЦ, опубликованные в 2009 году как Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL), так и Американской ассоциацией по изучению болезней печени (AASLD), позволили во многом алгоритмизировать терапию, но при этом указали на ряд нерешенных вопросов [1; 2]. В данной работе мы попытаемся рассмотреть как существующие методы патогенетической и симптоматической терапии, так и разрабатываемые ее направления.

Потенциально этиотропное лечение. Этиологический фактор развития ПБЦ не выявлен, однако теория молекулярной мимикрии (идентичности эпитопов разных видов) является одной из наиболее популярных. Обсуждается преимущественно вирусная и бактериальная мимикрия, и кандидатами на роль причинного фактора ПБЦ

в разное время становились хламидии, вирусы, *E. coli*, почвенная *Novosphingobium aromaticivorans* и др. В последние годы внимание приковано к работам, выявляющим высокую встречаемость при ПБЦ серологических признаков инфицирования β -ретровирусом. В 2004 году определенный фурор в гепатологической прессе произвела пилотная работа А. Mason и соавт.: лечение пациентов с ПБЦ комбинацией противовирусных препаратов ламивудин + зидовудин (комбивир) приводило к клиническому, биохимическому и гистологическому улучшению, в том числе уменьшению дуктопении (что не наблюдалось при терапии другими препаратами) [3]. В дальнейшем рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), включавшем 59 пациентов, также был получен клинический и биохимический ответ, однако ожидавшаяся нормализация биохимических показателей не достигнута [4]. Несомненно, противовирусная терапия ПБЦ требует дальнейших исследований.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Единственным общепринятым препаратом для лечения ПБЦ сегодня является УДХК.

Несмотря на многочисленные исследования, механизм ее воздействия продолжает оставаться неясным. Считается, что положительное влияние УДХК на течение ПБЦ связано со снижением повреждения холангиоцитов токсичными желчными кислотами (за счет подавления их секреции и уменьшения пула путем снижения их всасывания в подвздошной кишке). Дополнительными механизмами может служить ингибирование апоптоза холангиоцитов и гепатоцитов и уменьшение экспрессии на них антигенов гистосовместимости, снижение синтеза иммунокомпетентного IgM и в сочетании с уменьшением продукции аутоантител, стимуляция дуктулярного щелочного холереза, а также собственно гепатопротективное действие УДХК.

Доказано, что доза УДХК 13–15 мг/кг/сут имеет преимущество по биохимическому ответу и стоимости в сравнении с низкими и высокими дозами [5].

Множество работ посвящено влиянию УДХК на течении ПБЦ. Так, в метаанализе 7 РКИ и 6 отчетов о результатах последующего наблюдения, включающих данные о 1038 пациентах с ПБЦ, УДХК достоверно улучшала лабораторные показатели, хотя не влияла на основные симптомы ПБЦ — кожный зуд и утомляемость [6]. Наиболее эффективно положительное действие УДХК было показано в комбинированном анализе франко-канадско-американских когорт больных, где у 273 пациентов получавших УДХК, в сравнении с 275, принимавшими плацебо, при 2–4-летнем наблюдении отмечено снижение смертности и необходимости трансплантации печени в группах с умеренным и тяжелым течением заболевания [7].

На сегодняшний день УДХК остается единственным препаратом, рекомендуемым к применению при ПБЦ как EASL, так и AASLD. Разночтением является то, что EASL рекомендует длительно назначать УДХК всем пациентам, включая асимптомное течение, а AASLD — только пациентам, имеющим отклонения в печеночных показателях, но независимо от гистологической стадии [1; 2].

В то же время кохрановский метаанализ 16 РКИ, включавших 1447 пациентов и оценивающих действие УДХК при ПБЦ, не продемонстрировал ее положительного влияния на смертность или необходимость трансплантации печени [8].

Эти противоречия, вероятно, объясняются появившимся в последние годы понятием об «ответчиках» и «неответчиках» на УДХК, возникшим в результате длительного периода наблюдений за пациентами.

Два недавних европейских исследования позволили ответить на вопрос, что считать ответом на УДХК. «Барселонское» включало 192 пациентов, получавших УДХК сроком 1,5–14 лет, и оценивало

ответ по снижению уровня щелочной фосфатазы через год. 61% пациентов ответил на лечение. Выживаемость у «ответчиков» была выше предсказанной по прогностической модели Мейо и соответствовала популяционной, у «неответчиков» — ниже популяционной [9]. «Парижское» исследование 292 пациентов, лечившихся УДХК в течение 10 лет, использовало в качестве критериев ответа уровни щелочной фосфатазы, АСТ и билирубина. При этом 10-летняя выживаемость в группе «ответчиков» была 90%, у «неответчиков» — 51% [10].

Соответственно были разработаны парижские и барселонские критерии, равноправно рекомендуемые EASL (2009) для оценки ответа на терапию УДХК через год.

Парижские критерии:

- билирубин \leq 1 мг/дл (17 мкмоль/л)
- щелочная фосфатаза \leq 3 верхний предел нормы (впн)
- АСТ \leq 2 впн

Барселонские критерии:

- Снижение щелочной фосфатазы на 40% от исходной или нормализация.

Следует напомнить, что в связи с развитием выраженной дуктопении на поздних стадиях ПБЦ назначение УДХК может привести к усилению желтухи.

Глюкокортикостероиды (ГКС). Имеется ограниченное число РКИ по применению преднизолона при ПБЦ. Их кохрановский метаанализ не выявил убедительных доказательств в сторону использования или отказа от ГКС [11].

Назначение ГКС (как правило, в дозе 30 мг/сут с постепенным снижением до 10 мг/сут) приводит к биохимическому и гистологическому улучшению, но не влияет на смертность. Аналогичное воздействие оказывает комбинация преднизолона с УДХК. Однако назначение ГКС приводит к резкому снижению минеральной плотности костной ткани, а также повышает риск развития других неблагоприятных явлений [11; 12]. Это не позволяет рекомендовать ГКС для длительного использования при ПБЦ. Предпринимаются попытки комбинации кортикостероидов со средствами лечения остеопороза.

В настоящее время ГКС преимущественно назначаются при перекрестном синдроме АИГ/ПБЦ. Некоторыми авторами рассматривается показанием к их назначению так называемый гепатитный вариант ПБЦ, характеризующийся высоким биохимическим цитолитическим синдромом [13].

В последние годы при аутоиммунных заболеваниях печени активно изучается будесонид, оказывающий топическое действие и соответственно в меньшей степени обладающий своими системными ГКС побочными эффектами.

В проспективном 3-летнем открытом РКИ 77 пациентов, получавших комбинацию будесонида (6 мг/сут) и УДХК, наблюдалось биохимическое и гистологическое улучшение [14]. Подобный эффект отмечается на ранних, но не на поздних стадиях заболевания [15]. Описанные случаи тромбоза воротной вены на фоне назначений будесонида не позволяют его рекомендовать пациентам со сформированным циррозом. Кроме того, наличие шунтирующего кровотока при портальной гипертензии на этой стадии заболевания минимизирует топическое воздействие будесонида.

Экспертами EASL не достигнут консенсус по применению будесонида при ПБЦ. Но предполагается, что комбинация будесонид 6–9 мг + УДХК может быть рекомендована нецирротическим пациентам — «неответчикам» на УДХК.

Иммуносупрессивная терапия. Ряд исследований, изучавших влияние азатиоприна, циклоспорина А, метотрексата, хлорамбуцила и микофенолат мофетила, и их метаанализы [16–20] не показали влияния на прогноз ПБЦ ни для одного из изучаемых препаратов. Кроме того, на все препараты отмечались значимые побочные эффекты. Отметим, что в отдельных исследованиях было установлено, что применение циклоспорина А, метотрексата и микофенолата мофетила приводило к некоторому улучшению биохимических показателей, а циклоспорин А и метотрексат уменьшали у части больных кожный зуд.

Согласно рекомендациям EASL все эти препараты неэффективны, потенциально опасны и не могут рассматриваться для стандартной терапии ПБЦ [1].

В то же время некоторые авторы считают, что метотрексат следует рассматривать в качестве симптоматической терапии для пациентов, не дающих ответа на УДХК [21]. Исследования по применению метотрексата в сочетании с УДХК продолжаются.

Агонисты ядерных рецепторов. Это относительно новый класс препаратов. В лечении ПБЦ предполагается потенциальная эффективность агонистов следующих ядерных рецепторов: фарнесоида (FXR), прегнанов (PXR), витамина D³ (VDR), активируемых пролифератором пероксисом (PPAR-α).

В отдельных наблюдениях было отмечено влияние на биохимические показатели при ПБЦ таких препаратов, как безафибрат и тамоксифен.

Воздействие тамоксифена объясняют влиянием на эстрогеновые рецепторы холангиоцитов через ингибирование пролиферации холангиоцитов и индукцию апоптоза либо активацию прегнановых X-рецепторов [22].

Гиполипидемический препарат безафибрат действует через ядерные рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом. S. Iwasaki и соавт. в 2008 году провели 2 РКИ монотерапии безафибратом и комбинации его с УДХК у больных с рефрактерностью к последней [23]. Дополнение безафибрата к терапии УДХК позволило улучшить биохимические показатели. Авторы отмечают,

что последующие исследования требуют оценки гистологических изменений печени и прогноза заболевания. В настоящее время проводятся исследования как безафибрата, так и близкого к нему по механизму фенафибрата в качестве монотерапии и в комбинации с УДХК.

В 2011 году объявлено об успехе II фазы РКИ препарата нового класса — обетахолевой кислоты (INT-747), являющейся агонистом фарнесоид X-рецепторов. Монотерапия этим препаратом у 59 пациентов в течение 12 недель приводила к значительному снижению щелочной фосфатазы в сравнении с плацебо. Это наиболее вероятный кандидат на место нового эффективного препарата в лечении ПБЦ.

Биологическая терапия. Ведутся исследования по применению моноклональных антител к CD20 антигену (ритуксимаб) при ПБЦ.

Антифибротические, «гепатопротективные» и другие препараты. В разные годы доказана неэффективность при ПБЦ D-пенициллина, колхицина, малотилата, талидомида и атростастина. Имеются данные о влиянии на биохимические показатели при ПБЦ сулиндака [24–29].

Единственным изучавшимся препаратом из группы так называемых «гепатопротекторов» является препарат расторопши — силимарин, также не показавший эффекта [30]. В последние годы активно исследуется S-адеметионин (SAMe, гептрал), о котором речь пойдет несколько позже.

На момент написания статьи кроме вышеотмеченных РКИ проводятся исследования по изучению эффективности при ПБЦ пентоксифиллина, тетрамолибдата и трансплантации стволовых клеток.

Трансплантация печени остается единственным методом лечения пациентов при прогрессирующем течении заболевания и развитии печеночной декомпенсации. На более ранних стадиях ПБЦ в качестве показаний для включения в лист ожидания могут рассматриваться инвалидизирующая слабость, резистентный кожный зуд, тяжелый остеопороз. Пятилетняя выживаемость после трансплантации печени при ПБЦ — около 80%, рецидив в трансплантате наблюдается у 10% пациентов [31; 32].

СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Основными симптомами ПБЦ, резко снижающими качество жизни пациентов, являются утомляемость и кожный зуд.

Лечение кожного зуда

Секвестранты желчных кислот (холестирамин) широко используются многие десятилетия, и, как для большинства «старых» препаратов, достойная доказательная база по их применению отсутствует. Необходимо отметить сложность их сочетанного применения с другими пероральными средствами, т. к. их сорбирующая способность требует воздержаться от применения других медикаментов в течение 4 часов. В Российской Федерации

холестирамин, к сожалению, отсутствует на протяжении последних лет.

Одним из наиболее эффективных препаратов для купирования зуда при холестазах является рифампицин. Он является индуктором X-рецепторов прегнана, регулирующих биосинтез, детоксикацию и транспортировку токсичных желчных кислот. Таким образом, при холестазах рифампицин, возможно, оказывает не только симптоматический, но и патогенетический эффект. Эффективность рифампицина сохраняется и при длительном применении (2 года) [33]. Случаи гепатотоксичности рифампицина при холестатических заболеваниях печени относительно редки, по данным M. Prince, отмечаются у 7,3% больных. Тем не менее его назначение требует обязательного биохимического контроля показателей печени [34].

Пероральные антагонисты опиатов (налтрексон), вероятно, воздействуют на зуд за счет снижения опиоидергической нейротрансмиссии, характерной для холестаза. Однако при их применении могут наблюдаться серьезные нежелательные явления [35].

В ретроспективном исследовании J. Browning и соавт. (2003) показана эффективность сертралина (селективный ингибитор обратного нейронального захвата серотонина) в купировании кожного зуда. Вероятно, именно серотонинергические влияния важны в регулировании перцепции зуда [36].

Европейские и американские эксперты практически единодушны в порядке выбора препаратов для лечения кожного зуда: препаратом первой линии являются секвестранты желчных кислот (холестирамин 4 г 4 р./сут). При рефрактерности к ним поочередно назначаются рифампицин (150–300 мг/сут с возможным повышением дозы до 600 мг/сут), пероральные антагонисты опиатов (налтрексон 50 мг/сут), сертралин (75–100 мг/сут) [1; 2]. В рекомендациях EASL особо отмечено, что при неэффективности указанных препаратов могут быть использованы экспериментальные методы лечения и обсуждаться вопрос о ранней трансплантации печени.

Использование антигистаминных препаратов, фенобарбитуратов и ондасетрона при холестатическом зуде в настоящее время не рекомендуется в связи с недостаточной эффективностью и побочными эффектами.

К другим возможным методам купирования зуда относятся экстракорпоральные методики: альбуминовый диализ, плазмафарез.

Лечение утомляемости. Утомляемость, усиливающаяся с прогрессией заболевания, является одной из наиболее значимых проблем у пациентов с ПБЦ. Для ее лечения пока не существует специфической терапии.

С целью уменьшения утомляемости EASL рекомендует лечение сопутствующих состояний (гипотиреоз, анемия, диабет, депрессия), исключение факторов, способствующих автономной дисфункции и нарушениям сна (избыточное назначения

гипотензивных препаратов, вечернее употребление кофеина), использование методов психологической поддержки [1].

Перспективным представляется использование модафинила (аналептика, исходно разработанного для лечения нарколепсии). В недавнем исследовании 42 пациентов с ПБЦ при его употреблении в начальный период повышение работоспособности отмечалось у 73% пациентов, причем у большей части оно сохранялось и при долгосрочном приеме [37].

S-аденозил-L-метионин (SAMe, гептрал) широко применяется при ряде заболеваний печени в качестве антихолестатического, детоксикационного, антиоксидантного и антифибротического средства. В РКИ он продемонстрировал способность увеличивать продолжительность жизни пациентов с алкогольным циррозом печени [38]. Одним из его эффектов является повышение содержания в гепатоцитах конъюгированных с таурином и сульфатированных желчных кислот, что улучшает выведение их из гепатоцита и способствует их элиминации почками, уменьшает пул токсических несulfатированных желчных кислот. Кроме того, имеются экспериментальные данные о том, что SAMe уменьшает апоптоз, индуцированный желчными кислотами [39]. Поэтому следует предполагать, что он может оказывать патогенетическое влияние при ПБЦ. Эффективность SAMe была показана у пациентов с хроническим холестазом, включавших в общую группу и ПБЦ [40; 41].

Кроме того, антидепрессивный эффект SAMe определяется повышением уровня серотонина, что в итоге может сближать его по эффектам с применяющимся при кожном зуде сертралином.

В настоящее время проводятся РКИ по применению SAMe в симптоматическом лечении ПБЦ, но его результаты на момент написания статьи не опубликованы. Поэтому позволим себе привести данные собственных наблюдений. Ретроспективный анализ применения SAMe (гептрал) у 27 пациентов ПБЦ (получающих базисную терапию УДХК более 6 месяцев) в дозе 400 мг внутривенно 2 раза в сутки на протяжении 3 недель показал следующее:

- выраженность кожного зуда, оцененного по визуально-аналоговой шкале, снизилась $5,4 \pm 1,1$ до $4,6 \pm 1,1$ балла ($p < 0,001$);
- 21 (78%) пациент отметил субъективное снижение утомляемости;
- средний уровень сывороточного билирубина, являющегося основным прогностическим маркером ПБЦ, уменьшился со $107,0 \pm 43,2$ до $78,8 \pm 21,1$ мкмоль/л, а аспаргиновой аминотрансферазы (АСТ) — с $89,7 \pm 18,9$ до $73,7 \pm 11,7$ ммоль/л ($p < 0,01$).

По нашему мнению, SAME (гептрал) стоит рассматривать как эффективный препарат в лечении симптомов ПБЦ, улучшающий также биохимические показатели. Необходимо дальнейшее изучение его потенциально патогенетического эффекта и возможного благоприятного влияния на выживаемость пациентов.

Лечение осложнений хронического холестаза

Специфическими осложнениями хронических холестатических заболеваний являются дефицит жирорастворимых витаминов и развитие остеопороза.

Пероральное назначение витаминов А, Е и К рекомендуется, как правило, при клинически выраженной диарее, а парентеральных форм витамина К — при риске кровотечений.

Пациентам с ПБЦ в обязательном порядке рекомендуется ежедневное применение препаратов кальция (1000–1200 мг/сут) и витамина D (400–800 МЕ/сут), хотя следует отметить, что их эффективность не доказана.

При развитии выраженного остеопороза, а тем более спонтанных переломов в настоящее время рекомендуются бифосфонаты, среди которых наиболее эффективным и изученным при данном заболевании является алендронат [42]. Результаты РКИ показывают, что его применение при ПБЦ

повышает минеральную плотность костной ткани и не сопровождается увеличением нежелательных явлений [43]. Также имеются данные по применению парентеральных бифосфонатов, показывающие, что на фоне их назначения увеличение минеральной плотности костной ткани достигается у 47% пациентов [44].

Не показана эффективность в данной ситуации кальцитонина. Данные по применению флуорида натрия при ПБЦ ограничены и противоречивы [45].

У постменопаузальных женщин эффективной считается также гормонозаместительная терапия. Имеются ограниченные данные по эффективному применению селективного модулятора эстрогеновых рецепторов ралоксифена при ПБЦ [45].

Резюмируя вышесказанное, можно сделать вывод, что, несмотря на отсутствие существенных сдвигов в выяснении этиологии и патогенеза ПБЦ, казалось бы, ограничивающих появление новых возможностей лечения, продолжают появляться новые перспективные препараты для лечения заболеваний и его осложнений, а также открываются новые возможности для применения ранее известных лекарственных средств. Следует предполагать, что в ближайшие годы продолжительность и качество жизни пациентов ПБЦ будет повышаться.

ЛИТЕРАТУРА

1. EASL. Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases // *J. Hepatol.* — 2009. — Vol. 5. — P. 237–267.
2. Lindor K. D. Primary Biliary Cirrhosis/K. D. Lindor, M. E. Gershwin, R. Poupon et al. // *Hepatology.* — 2009. — Vol. 50, № 1. — P. 291–308.
3. Mason A. L. Pilot studies of single and combination antiretroviral therapy in patients with primary biliary cirrhosis/A. L. Mason, G. H. Farr, L. Xu et al. // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99, № 12. — P. 2348–2355.
4. Mason A. L. Randomized controlled trial of zidovudine and lamivudine for patients with primary biliary cirrhosis stabilized on ursodiol/A. L. Mason, K. D. Lindor, B. R. Bacon et al. // *Aliment Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 28, № 7. — P. 886–894.
5. Angulo P. Comparison of three doses of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a randomized trial/P. Angulo, E. R. Dickson, T. M. Therneau et al. // *Journal of Hepatology.* — 1999. — Vol. 30, № 5. — P. 830–835.
6. Shi J. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials/J. Shi, C. Wu, Y. Lin et al. // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101, № 7. — P. 1529–1538.
7. Poupon R. E. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis/R. E. Poupon, K. D. Lindor, K. Cauch-Dudek et al. // *Gastroenterology.* — 1997. — Vol. 113, № 3. — P. 884–890.
8. Gong Y. Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials using Bayesian approach as sensitivity analyses/Y. Gong, Z. Huang, E. Christensen et al. // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. Vol. 102, № 8. — P. 1799–807.
9. Pares A. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial/A. Pares, L. Caballeria, J. Rodes et al. // *J. Hepatology.* — 2000. — Vol. 32, № 4. — P. 561–566.
10. Corpechot C. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis/C. Corpechot, L. Abenavoli, N. Rabahi et al. // *Hepatology.* — 2008. — Vol. 48, № 3. — P. 871–877.
11. Prince M. Glucocorticosteroids for primary biliary cirrhosis/M. Prince, E. Christensen, C. Gluud // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* — 2005. — Vol. 18, № 2. — CD003778
12. Mitchison H. C. A pilot, double-blind, controlled 1-year trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis: hepatic improvement but greater bone loss/H. C. Mitchison, M. F. Bassendine, A. J. Malcolm // *Hepatology.* — 1989. — Vol. 10, № 4. — P. 420–9.
13. Fukushima K. Treatment of Primary Biliary Cirrhosis: A new challenge?/K. Fukushima, U. Yoshiyuki // *Hepatology.* — 2010. — Vol. 40, № 1. — P. 61–68.
14. Angulo P. Oral budesonide in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid/P. Angulo, R. A. Jorgensen, J. C. Keach et al. // *Hepatology.* — 2000. — Vol. 31, № 2. — P. 318–23.
15. Hempfling W. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in early- and late-stage primary biliary cirrhosis/W. Hempfling, F. Grunhage, K. Dilger et al. // *Hepatology.* — 2003. — Vol. 38, № 1. — P. 196–202.
16. Gong Y. Azathioprine for primary biliary cirrhosis/Y. Gong, E. Christensen, C. Gluud // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* — 2007. — Vol. 18, № 3. — CD006000.
17. Gong Y. Cyclosporin A for primary biliary cirrhosis/Y. Gong, E. Christensen, C. Gluud // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* — 2007. — Vol. 18, № 3. — CD005526.
18. Gong Y. Methotrexate for primary biliary cirrhosis/Y. Gong, E. Christensen, C. Gluud // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* — 2005. — Vol. 20, № 3. — CD004385.
19. Hoofnagle J. H. Randomized trial of chlorambucil for primary biliary cirrhosis/J. H. Hoofnagle, G. L. Davis, D. F. Schafer et al. // *Gastroenterology.* — 1986. — Vol. 91, № 6. — P. 1327–1334.
20. Talwalkar J. A. Mycophenolate mofetil for the treatment of primary biliary cirrhosis in patients with an incomplete response to ursodeoxycholic acid/J. A. Talwalkar, P. Angulo, J. C. Keach et al. // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 39, № 2. — P. 168–171.
21. Babatin M. A. Methotrexate therapy for the symptomatic treatment of primary biliary cirrhosis patients, who are biochemical incomplete responders to ursodeoxycholic acid therapy/M. A. Babatin, F. M. Sanai, M. G. Swain // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 24, № 5. — P. 813–820.
22. Reddy A. Tamoxifen: A novel treatment for primary biliary cirrhosis?/A. Reddy, M. Prince, O. F. James et al // *Liver Int.* — 2004 — Vol. 24, № 3. — P. 194–197.
23. Iwasaki S. The efficacy of ursodeoxycholic acid and bezafibrate combination therapy for primary biliary cirrhosis: A prospective, multicenter study/S. Iwasaki, H. Ohira, S. Nishiguchi et al. // *Hepatol. Res.* — 2004. — Vol. 38, № 6. — P. 557–564.

24. *Gong Y.* D-penicillamine for primary biliary cirrhosis/Y. Gong, S.L. Klingenberg, C. Gluud // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2004. — CD004789.
25. *Gong Y.* Colchicine for primary biliary cirrhosis: a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review of randomized clinical trials./Y. Gong, C. Gluud // Am.J. Gastroenterol. — 2005 — Vol. 100, № 8. — P. 1876–1885.
26. A European multicentre study group. The results of a randomized double blind controlled trial evaluating malotilate in primary biliary cirrhosis. // J. Hepatol. — 1993 — Vol. 7, № 2. — P. 227–235.
27. *McCormick P. A.* Thalidomide as therapy for primary biliary cirrhosis: a double-blind placebo controlled pilot study./P. A. McCormick, F. Scott, O. Epstein et al. // J. Hepatol. — 1994. — Vol. 21, № 4. — P. 496–499.
28. *Stojacovich T.* Atorvastatin in patients with primary biliary cirrhosis and incomplete biochemical response to ursodeoxycholic acid./T. Stojacovich, C. Putz-Bankuti, G. Fauler et al. // Hepatology. — 2007. — Vol. 46, № 3. — P. 776–784.
29. *Angulo P.* Silymarin in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid./P. Angulo, T. Patel, R. A. Jorgensen et al. // Hepatology. — 2000. — Vol. 32, № 5. — P. 897–900.
30. *Angulo P.* Oral budesonide in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid./P. Angulo, R. A. Jorgensen, J. C. Keach et al. // Hepatology. — 2000. — Vol. 31. — P. 318–323.
31. *Milkiewicz P.* Liver transplantation in primary biliary cirrhosis/P. Milkiewicz // Clin. Liver Dis. — 2008. — Vol. 12, № 2. — P. 461–472.
32. *Yamagiwa S.* Recurrence of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis after liver transplantation in Japan/S. Yamagiwa, T. Ichida // Hepatol. Res. — 2007. — Vol. 39, № 6. — P. 577–584.
33. *Bachs L.* Effects of long-term rifampicin administration in primary biliary cirrhosis/L. Bachs, A. Pares, M. Elena et al. // Gastroenterology. — 1992. — Vol. 102, № 6. — P. 2077–2088.
34. *Prince M. I.* Hepatitis and liver dysfunction with rifampicin therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis/M. I. Prince, A. D. Burt, D. E. Jones // Gut. — 2002. — Vol. 50, № 3. — P. 436–439.
35. *Terg R.* Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritus of cholestasis, a crossover, double blind, placebo-controlled study/R. Terg, E. Coronel, J. Sorda et al. // J. Hepatol. — 2002. — Vol. 37, № 6. — P. 717–722.
36. *Browning J.* Long-term efficacy of sertraline as a treatment for cholestatic pruritus in patients with primary biliary cirrhosis/J. Browning, B. Combes, M. J. Mayo // Am.J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 98. — P. 2736–2741.
37. *Ian Gan S.* Modafinil in the treatment of debilitating fatigue in primary biliary cirrhosis: a clinical experience/S. Ian Gan, M. de Jongh, M. M. Kapla // Dig. Dis. Sci. — 2009. — Vol. 54, № 10. — P. 2242–2246.
38. *Mato J. M.* S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial/J. M. Mato, J. Cámara // J. Hepatol. — 1999. — Vol. 30, № 6. — P. 1081–1089.
39. *Benz C.* Effect of S-adenosylmethionine versus tauroursodeoxycholic acid on bile acid-induced apoptosis and cytolysis in rat hepatocytes/C. Benz, S. Angermüller // Eur. J. Clin. Invest. — 1998. — Vol. 28, № 7. — P. 577–83.
40. *Fiorelli G.* S-Adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease. A field trial./G. Fiorelli // Current Therapeutic Research. — 1999. — Vol. 60, № 6. — P. 335–348.
41. *Frezza M.* Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study/M. Frezza, C. Surrenti, G. Manzillo et al. // Gastroenterology. — 1990. — Vol. 99, № 1. — P. 211–215.
42. *Guanabens N.* Alendronate is more effective than etidronate for increasing bone mass in osteopenic patients with primary biliary cirrhosis/N. Guanabens, A. Pares, I. Ros et al. // Am.J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 98, № 10. — P. 2268–2274.
43. *Zein C.* Alendronate improves bone mineral density in primary biliary cirrhosis: a randomized placebo-controlled trial/C. O. Zein, R. A. Jorgensen, B. Clarke et al. // J. Hepatology. — 2000. — Vol. 32, N. 4. — P. 561–566.
44. *Treeprasertsuk S.* Parenteral Bisphosphonates for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis/S. Treeprasertsuk, M. G. Silveira, J. I. Petz et al. // Am. J. Ther. — 2011. — Vol. 18, № 5. — P. 375–381.
45. *Wolfhagen F. H.* Management of osteoporosis in primary biliary cirrhosis/A. P. Wolfhagen, H. R. van Buuren, F. P. Vleggaar et al. // Baillieres Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 14, № 4. — P. 629–41.
46. *Levy C.* Raloxifene improves bone mass in osteopenic women with primary biliary cirrhosis: results of a pilot study/C. Levy, D. M. Harnois, P. Angulo et al. // Liver Int. — 2005. — Vol. 25, № 1. — P. 117–21.