

УДК 616.36-004.7+616.361-002-004]-08

## МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОГО БІЛІАРНОГО ЦИРОЗУ ТА ПЕРВИННОГО СКЛЕРОЗИВНОГО ХОЛАНГІТУ

*Дж. Холтмайєр, У. Лейшнер*

Медична клініка № 2, Університет ім. Й. В. Гете, Франкфурт-на-Майні, Німеччина

*Метод лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ) та первинного склерозивного холангіту (ПСХ) із застосуванням урсодезоксихолінової кислоти (УДХК) увійшов у загальну практику, починаючи з 1985 р. У хворих на ПБЦ лікування із застосуванням УДХК поліпшує лабораторні показники, гістологію печінки, подовжує період до трансплантації і тривалість життя. УДХК не може вилікувати хворобу, тому їй досі залишається потреба в застосуванні новіших лікарських препаратів або їхньої комбінації з імунодепресантами. Дослідження УДХК й імунодепресантів, як-от: преднізолон, будезонід та азатіоприн, — виявили, що для деяких пацієнтів комбінована терапія має переваги порівняно з монотерапією із застосуванням УДХК. ПСХ успішно лукують із застосуванням УДХК та ендоскопічної дилатації стриктур жовчних проток. Лікування позапечінкових проявів холестатичних хвороб печінки, як-от: свербіж, стомлюваність, остеопороз і стеаторея, — може становити труднощі й бути досить тривалим.*

**Ключові слова:** холестаза, імунодепресанти, хвороби печінки, первинний біліарний цироз, первинний склерозивний холангіт, урсодезоксихолінова кислота.

### Вступ

*Визначення.* Первинний біліарний цироз (ПБЦ) і первинний склерозивний холангіт (ПСХ) є холестатичними захворюваннями печінки. Спільними особливостями цих розладів є збільшення кількості холестатичних ферментів, руйнування жовчних проток і, зрештою, цироз печінки.

*Етіологія.* Етіологія і патогенез ПБЦ і ПСХ все ще залишаються нез'ясованими. ПБЦ вважається автоімунним захворюванням [1]. Імунологічні механізми також можуть брати участь у розвитку ПСХ: є повідомлення про клінічні дослідження, в ході яких виявлено зв'язок виразкового коліту з автоантитілами. Крім того, очевидно, важливу роль для обох захворювань відіграють генетичні чинники [2].

*Терапія.* Оскільки патогенез цих захворювань ще не з'ясований, не існує певного підходу до усунення причини захворювань. Однак виявлено, що урсодезоксихолінова кислота (УДХК) ефективно зменшує біохімічний холестаза, а також поліпшує гістологію печінки та подовжує тривалість життя. Перспективними є й інші медикаментозні препарати, які можуть бути застосовані окремо чи в комбінації з УДХК і сприяти подальшому поліпшенню результатів лікування.

### Урсодезоксихолінова кислота

У 1981 р. з'явилося перше повідомлення про те, що УДХК помітно поліпшує тести функції печінки в пацієнтів з активним хронічним гепати-

том, яким розчиняли жовчні камені за допомогою УДХК [3]. Ці дані підтверджені 1985 року [4]. Того ж року опубліковані перші результати лікування 6 пацієнтів із ПБЦ і 2 пацієнтів із ПСХ [5]. З того часу опубліковано результати численних клінічних спостережень, які свідчать на користь того, що за холестатичних розладів застосування УДХК є ефективним. Зростає також кількість експериментальних даних, які обґрунтовують застосування УДХК за таких станів [6].

УДХК є 7 $\beta$ -епімером хенодезоксихолінової кислоти і являє собою невелику фракцію нормального пула жовчних кислот людини. Під час прийому УДХК всередину пул жовчних кислот зрушується в гідрофільний бік, а кількісний вміст УДХК збільшується до 50%. УДХК ефективно засвоюється печінкою, зв'язуючись, головним чином, із гліцином (і меншою мірою з таурином) і виділяється у жовч з подальшим ентерогепатичним кругообігом [7].

**Механізми дії.** Механізми дії УДХК у разі холестатичних захворювань печінки невідомі. Складовими позитивного ефекту є: 1) зменшення концентрації гідрофобних жовчних кислот; 2) гепатопротекторна дія; 3) стимулювання жовчовиділення; 4) вплив на сигнальну трансдукцію і транспортери жовчних кислот і 5) імуномодуляторна дія.

**Заміщення токсичних ендогенних жовчних кислот і гепатопротекторна дія.** У разі тривалого застосування УДХК всередину вона стає домінантною жовчною кислотою в сироватці, тканинах печінки та жовчі, а також заміщає більш гідрофобні, а от-

же, і токсичні жовчні кислоти. Цей механізм підтверджує тваринна модель, у якій ген *mdr2* (–/–), що кодує глікопротеїн, інактивується. У миші, позбавленої цього гена, не можуть виділятися фосфоліпіди в жовч, що у нормі захищає біліарний епітелій від токсичних гідрофобних жовчних кислот. Лікування із застосуванням УДХК у цій моделі зменшує ушкодження жовчних проток, ймовірно, за рахунок зміни складу жовчі на більш гідрофільний [8]. Вважається, що цитопротекторний ефект УДХК опосередкований прямою мембранною стабілізацією і протиапоптичною дією. Мембранна стабілізація відбувається завдяки вбудовуванню УДХК у менш поляризовані ділянки мембрани і зменшенню проникності мітохондріальних мембран [10].

**Стимулювання жовчовиділення і вплив на сигнальну трансдукцію і транспортери жовчних кислот.** У 1993 р. було виявлено, що позитивний ефект лікування холестатичних захворювань печінки із застосуванням УДХК пов'язаний із  $\text{Ca}^{2+}$ -залежним стимулюванням везикулярного екзоцитозу, що принаймні частково зумовлений активацією  $\alpha$ -протеїнкінази С [11]. Результати досліджень, проведених цією ж групою, продемонстрували, що таурин-зв'язана УДХК стимулює прикріплення відповідного експортного носія *Mdr2* до каналної мембрани, а також виділення в жовч органічних аніонів за допомогою протеїнкінази-С-залежного механізму [12]. Крім того, виявлено, що УДХК сприяє збільшенню виділення каналних транспортерів. Прерогативою цих механізмів є інтактна структура зовнішніх клітинних мембран [10]. До того ж таурин-зв'язана УДХК активує *Ras*, що є важливим молекулярним перемикачем у системі клітинної сигналізації. Ця активація опосередкована *R13*-кіназа-залежним шляхом, що спричиняє зовнішньоклітинну активацію сигналь-регульованої кінази (*Erk*), яка, очевидно, відповідає за холеретичний ефект УДХК. Індукована таурин-зв'язаною УДХК активація *Ras* і *Erk*, можливо, також зумовлює протиапоптичний ефект УДХК [13].

**Імуномодуляторні ефекти.** У кількох звітах висловлюється припущення, що УДХК чинить модуляторний ефект на імунні функції. За наявності холестазу збільшується виділення молекул МНС класу I, що в разі ПБЦ і ПСХ може активувати цитотоксичні Т-лімфоцити. Цього впливу можна уникнути за допомогою УДХК, оскільки УДХК у хворих на ПБЦ і ПСХ регулює зниження виділення перипортальними гепатоцитами відмінних від нормальних молекул МНС класу I і молекул МНС класу II, що виділяються холангіоцитами. Однак ймовірно, що зменшення холестатичного ушкодження печінки більш зумовлене впливом на виді-

лення молекул МНС класу I, ніж прямою імунодепресивною дією УДХК [6]. Крім того, повідомлялося про зміни концентрації циркулюючого *IgM*, а також активованих Т-лімфоцитів і *IFN- $\gamma$*  [14]. З огляду на все викладене, можна припустити, що механізм дії УДХК є багатофакторним.

## Лікування ПБЦ

До сьогодні проведено кілька досліджень, які оцінюють лікарські препарати різного способу дії, але цього виявилось недостатньо, щоб переконливо довести їхній позитивний ефект. Крім цього, багато лікарських препаратів виявляють неприйнятний характер побічних ефектів.

### Застосування УДХК у лікуванні ПБЦ

У 1989 р. перше рандомізоване контрольоване дослідження продемонструвало терапевтичне значення УДХК [15], що згодом підтвердилося багатьма іншими дослідженнями [16, 17]. УДХК сповільнює прогресування захворювання, сприяє подовженню тривалості життя і знижує необхідність трансплантації печінки [1]. Результати останнього дослідження засвідчили, що в пацієнтів, які приймають УДХК, менше наслідків основних ускладнень, а витрати на медичне обслуговування нижчі, ніж у пацієнтів, що приймають плацебо [18]. На підставі цих досліджень УДХК визнано альтернативним методом лікування ПБЦ. Вона безпечна і добре переноситься у дозах 5–25 мг/кг на день. Рекомендована добова доза у разі ПБЦ становить 13–15 мг/кг на день [19]. Єдиною значною побічною реакцією на її прийом є діарея, що виникає, можливо, менш як у 5% пацієнтів. Відповідно до результатів біохімічного дослідження й індексу ризику Мейо, призначення більших доз подальшого поліпшення не зумовлює [19, 20]. Лікування дозами, нижчими за 10 мг/кг на день, не є ефективним [21].

**Вплив на лабораторні показники.** Усі проведені дослідження засвідчили, що навіть нетривале лікування із застосуванням УДХК зумовлює помітне поліпшення біохімічних маркерів первинного біліарного цирозу [22]. Однак тільки в 30% пацієнтів, що лікувалися УДХК, біохімічні тести продемонстрували нормальні показники, тоді як 70% пацієнтів недостатньо реагували на прийом УДХК [23]. Останні відомості дають підставу припустити, що дія УДХК пов'язана насамперед не зі стадією захворювання [24], а зі ступенем жовчовиділення. Таким чином, у цих випадках може бути більш ефективним терапевтичний підхід із застосуванням сильнішої холеретичної сполуки. Перші результати планованого, контрольованого пілотного дослідження суліндаку справдили цю гіпотезу.

Суліндак, нестероїдний протизапальний медикamentозний препарат із холеретичними властивостями [25], здатний зумовлювати подальше поліпшення біохімічних параметрів печінки у разі прийому 100–300 мг на день у комбінації з УДХК у пацієнтів з недостатньою реакцією на лікування УДХК [26].

**Вплив на гістологію.** Вплив УДХК на гістологію печінки менш переконливий, про що свідчать опубліковані суперечливі результати. У деяких дослідженнях не спостерігалось позитивного впливу на гістологію печінки [17, 32], тоді як в інших дослідженнях спостерігалось позитивний вплив на запальний процес, але не на фіброз печінки і деформацію жовчних проток [32–35]. Однак, згідно з результатами досліджень [36], УДХК зменшувала прогресування фіброзу. Це підтверджується антифіброзним ефектом, який спостерігається в лабораторних дослідженнях [37].

**Вплив на тривалість життя.** У п'яти контрольованих дослідженнях застосування УДХК сприяло значному подовженню тривалості життя [1]. Це було особливо очевидним у разі захворювання, що прогресує (білірубін перевищує 1,4 мг/л і/чи III, IV гістологічна стадія) [27]. Проведене 1992 року дослідження пацієнтів, які страждають від ПБЦ і приймали УДХК протягом максимум 12 років, виявило, що період виживання цих пацієнтів перевищив відповідний період для контрольних груп у попередніх дослідженнях [28]. Згідно з результатами опублікованих довготривалих досліджень, показник виживання (за 10 років) 225 пацієнтів, які приймали УДХК, був вищим, ніж відповідний показник у пацієнтів, які не приймали препарат, що визначали за моделлю Мейо [29]. Деякі дослідники висловлюють припущення, що реальний позитивний ефект прийому УДХК може бути вищим для випадків раннього початку терапії, ніж на пізніших стадіях захворювання.

Вплив УДХК на ПБЦ поставлено під сумнів після опублікування проміжного аналізу, відповідно до якого не вдалось продемонструвати зниження необхідності трансплантації чи поліпшення виживаності без трансплантації [30]. Автори оцінили результати одинадцяти досліджень, але у восьми з них дозування УДХК, стадія захворювань, тривалість лікування і визначення причин неспроможності лікування не були ясно визначені. Отже, на підставі результатів цього проміжного аналізу неможливо зробити якісь певні висновки. Грунтуючись на результатах другого проміжного аналізу, що використовує дані тих самих одинадцяти досліджень, інші автори продемонстрували, що ризик смерті чи трансплантації печінки в групі пацієнтів, що приймали УДХК, статистич-

но значно нижчий, ніж у пацієнтів, які не приймали її [31].

**Вплив на симптоми і портальну гіпертензію.** У деяких групах пацієнтів із свербіжем і стомлюваністю спостерігалось позитивний вплив лікування [38], але цього факту не підтвердили інші дослідники. Поліпшення ферментів печінки, ймовірно, не пов'язане з поліпшенням стану у разі свербіжу [39]. Проте у пацієнтів із свербіжем з повною нормалізацією жовчовиділення стан поліпшувався [23]. Лікування із застосуванням УДХК зумовлює зменшення ймовірності початку й тяжкості перебігу портальної гіпертензії та зниження ризику виникнення езофагеального варикозу [40].

**Підсумок.** Проведення всебічного аналізу дії УДХК засвідчило поліпшення біохімічних показників і гістології печінки, а також подовження життя хворих на ПБЦ. Хоч УДХК і сповільнює прогресування ПБЦ, вона не виліковує цього захворювання. З огляду на те, що 70% пацієнтів з тих, що приймали УДХК, як це засвідчили лабораторні показники, недостатньо реагують на монотерапію із застосуванням УДХК, виникає потреба у новітніх лікарських препаратах чи комбінованій терапії.

#### **Застосування імунодепресантів у лікуванні ПБЦ**

Оскільки ПБЦ є хронічним автоімунним захворюванням, у рандомізованих контрольованих дослідженнях тестували кілька імунодепресивних лікарських препаратів [22]. Однак і досі не виявлено їхнього значного позитивного впливу. До того ж застосування їх обмежене через спричинювані ними побічні ефекти.

#### **Застосування стероїдів у лікуванні ПБЦ**

Хоча преднізолон був першим з імунодепресантів, що їх застосовували у лікуванні ПБЦ, опубліковано результати лише невеликих контрольованих досліджень [41–43]. Отримані результати були невизначеними, у зв'язку з чим монотерапія із застосуванням стероїдів не може бути рекомендована [42, 43]. Короткочасне призначення метилпреднізолону збільшує синтез і оборот холінової кислоти, а також кишковий синтез токсичної дезоксихолінової кислоти [44]. Цей факт може обмежувати терапевтичне значення стероїдів. З іншого боку, комбінація кортикостероїдів з УДХК виявила переваги проти монотерапії із застосуванням УДХК [45]. Хворим на ПБЦ потрібно проводити тривале чи навіть довічне лікування, тому основною проблемою є зумовлювані глюкокортикостероїдами побічні ефекти, такі як остеопороз.

#### **Застосування будезоніду в лікуванні ПБЦ**

Будезонід є таким, що не містить галогенів, глюкокортикостероїдом місцевого застосування

з високою основною дією (більш як у 90 % випадків), який зумовлює кілька систематичних побічних ефектів [46]. Згідно з результатами контрольованого, «двічі сліпого» дослідження, проведення комбінованої терапії із застосуванням будезоніду (тричі по 3 мг на день) і УДХК протягом двох років поліпшило лабораторні показники і гістологію у пацієнтів з ранньою стадією захворювання [47]. В іншому дослідженні будезонід був менш ефективним і спричиняв більше побічних реакцій [48]. Однак це неконтрольоване річне дослідження стосувалося пацієнтів з останньою стадією ПБЦ, що недостатньо реагували на монотерапію із застосуванням УДХК. Можливо також, що переваги високої основної дії будезоніду анулюються в пацієнтів з цирозом печінки та портосистемним шунтуванням. Таким чином, ще надто рано робити висновок про ефективність будезоніду, особливо, якщо досліджувати пацієнтів на останній стадії захворювання печінки.

#### **Застосування азатіоприну у лікуванні ПБЦ**

Монотерапію із застосуванням азатіоприну оцінюють лише в кількох дослідженнях, причому, згідно з їхніми результатами, не спостерігалось поліпшення показника виживання [49–51]. Однак одне дослідження виявило, що азатіоприн у комбінації з преднізолоном і УДХК справляв позитивний ефект на біохімічні показники печінки [52]. Азатіоприн може також сприяти зменшенню призначеної дози глюкокортикостероїдів, у такий спосіб запобігаючи виникненню побічних ефектів.

#### **Застосування метотрексату у лікуванні ПБЦ**

Результати досліджень, що стосуються лікування ПБЦ метотрексатом (МТХ), досить суперечливі. У деяких пацієнтів відбувалося поліпшення гістології печінки, яке стосується ступеня запалення й uszkodження жовчних проток, але ступінь фіброзу печінки та гістологічна стадія, що є найбільш важливими параметрами, не поліпшуються чи навіть погіршуються [53]. Крім того, застосування МТХ обмежене через виникнення побічних ефектів, зумовлених його токсичністю. Пацієнти, що хворіють на ПБЦ і приймають метотрексат у дозі 15 мг на тиждень, більш вразливі щодо кишкового пневмоніту (до 15%), ніж хворі на псоріаз чи ревматоїдний артрит [54]. Призначення низької дози МТХ (7,5 мг на тиждень) дає змогу уникнути виникнення побічних реакцій, але при цьому лікування стає неефективним [55]. Найменша ефективна доза МТХ у разі ПБЦ становить 12,5–20 мг на тиждень [56]. Призначення МТХ, можливо, відіграє важливу роль для пацієнтів з ранньою стадією захворювання [57], що, од-

нак, спостерігалось тільки в неконтрольованих дослідженнях.

У більшості досліджень комбінована терапія із застосуванням УДХК і МТХ не спричинила жодного додаткового позитивного впливу порівняно із застосуванням однієї УДХК [58–60], симптоми захворювання і лабораторні показники поліпшувалися тільки в одному дослідженні. Інтенсивно досліджувалися також гістологія і справжня причина захворювання. На сьогодні МТХ не може бути рекомендований для застосування.

#### **Застосування циклоспорину А в лікуванні ПБЦ**

Результати лікування циклоспорином розчарували, тому що він виявив обмежену ефективність і помітну токсичність [61]. Протипагою помірного поліпшенню функціональних тестів печінки, гістології і показника виживання були розвиток гіпертензії в деяких пацієнтів і погіршення ниркової функції в більшості з них [62]. Циклоспорин А може бути корисним тільки в деяких випадках.

#### **Інші методи лікування ПБЦ**

**Колхіцин.** Альтернативним підходом до лікування ПБЦ є запобігання фіброзу за рахунок застосування агентів, які пригнічують утворення колагену [63]. Колхіцин є безпечним і недорогим лікарським препаратом, що тривало впливає на біохімічні параметри захворювання. Однак у разі його застосування не знижується ймовірність виникнення ускладнень: цирозу, смерті і трансплантації [63]. На відміну від результатів інших досліджень [39], комбінована терапія із застосуванням УДХК і колхіцину зумовлювала додаткове поліпшення лабораторних показників [64, 65], але вплив на гістологію печінки не був переконливим [39]. Комбінована терапія із застосуванням колхіцину, МТХ і УДХК може бути корисною для пацієнтів, що недостатньо реагують на лікування із застосуванням УДХК [66]. Додаткове застосування колхіцину в разі призначення УДХК було менш ефективним, ніж лікування із застосуванням МТХ разом з УДХК [67].

**Безафібрат.** Попереднє дослідження виявило, що результати лікування комбінацією УДХК із безафібратом, що стосуються концентрації лужної фосфатази і IgM, перевершували результати лікування із застосуванням лише УДХК [68], причому виникнення побічних реакцій не спостерігалось. В іншому дослідженні результати проведення монотерапії безафібратом засвідчили значне зниження лабораторних показників, яке відповідає результатам лікування із застосуванням комбінації УДХК і безафібрату [69]. Є припущення, що безафібрат стимулює виділення у жовч фосфолі-

підів, що захищають епітеліальні клітини жовчних проток.

**D-Пеніциламін і хлорамбуцил.** D-Пеніциламін не рекомендується застосовувати для лікування ПСХ, тому що він не є ефективним у низьких дозах і може спричинити розвиток значних побічних реакцій [70]. У рандомізованому дослідженні дії хлорамбуцилу спостерігали позитивний вплив на лабораторні показники, особливо на концентрацію сироваткового білірубину [71]. Хоч пацієнти приймали умовно оптимальну дозу, в кожного з них розвинулося пригнічення функцій кісткового мозку, тому цей препарат не можна рекомендувати до застосування.

### Висновки

Усім пацієнтам, що хворіють на ПБЦ, потрібно приймати УДХК в дозі 13–15 мг/кг на день чи навіть вище. Для лікування хворих, що недостатньо реагують на монотерапію із застосуванням

УДХК, слід проводити комбіновану терапію (табл.).

Таблиця  
Лікування ПБЦ із застосуванням УДХК

Лікарський препарат	Дозування
<i>Монотерапія із застосуванням УДХК</i>	
УДХК (альтернативне лікування)	13–15 мг/кг на день, тричі на день або однією дозою, довічна терапія
<i>Комбінована терапія із застосуванням УДХК для пацієнтів з неповною відповідністю для проведення монотерапії</i>	
УДХК + преднізон або УДХК + преднізолон	+ 10–15 мг на день
УДХК + будезонід	+ 3 × 3 мг на день
УДХК + азатиоприн	+ 50–100 мг на день
УДХК + МТХ*	+ 7,5 мг на тиждень

\* потребує додаткового обґрунтування.

### ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Heathcote J. Update on primary biliary cirrhosis // *Can J Gastroenterol.*— 2000.— Vol. 14.— P. 43–48.
2. Menon K. V. N. Etiology and natural history of primary sclerosing cholangitis / K. V. N. Menon, R. H. Wiesner // *J Hepatobiliary Pancreat Surg.*— 1999.— Vol. 6.— P. 343–351.
3. Leuschner U. Gallstone dissolution in patients with chronic active hepatitis (abstract) / U. Leuschner, M. Leuschner, K. Hiibner // *Gastroenterology.*— 1981.— Vol. 80.— P. 1208.
4. Gallstone dissolution with ursodeoxycholic acid in patients with chronic active hepatitis and two years follow-up: A pilot study / U. Leuschner, M. Leuschner, J. Sieratzki et al. // *Dig Dis Sci* 1985.— Vol. 30.— P. 642–649.
5. Die Wirkung von Ursodesoxycholsaure bei chronischen Lebererkrankungen (abstract) / R. David, W. Kurtz, W. D. Strohm, U. Leuschner // *Z Gastroenterol.*— 1985.— Bd. 23.— S. 420.
6. Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: Potential mechanisms of action and therapeutic applications / U. Beuers, J. L. Boyer, G. Paumgartner // *Hepatology.*— 1998.— Vol. 28.— P. 1449–1453.
7. Hofmann A. F. Pharmacology of ursodeoxycholic acid, an enterohepatic drug // *Scand J Gastroenterol Suppl.*— 1994.— Vol. 204.— P. 1–15.
8. van Nieuwerk C. M. The role of bile salt composition in liver pathology of mdr2 (–/–) mice. Differences between males and females / C. M. van Nieuwerk, A. K. Groen, R. Ottenhoff et al. // *J Hepatol.*— 1997.— Vol. 26.— P. 138–145.
9. Kahn T. Value of CT and MRI in malignant hepatobiliary tumors // *Zentralbl Chir.*— 2000.— Vol. 125.— P. 610–615.
10. Ursodeoxycholate stabilizes phospholipid-rich membranes and mimics the effect of cholesterol. Investigations on large unilamellar vesicles / S. Giildutiina, B. Deisinger, A. Weiss et al. // *Biochim Biophys Acta.*— 1997.— Vol. 1326.— P. 265–274.
11. Tauroursodeoxycholic acid activates protein kinase C in isolated rat hepatocytes / U. Beuers, D. C. Throckmorton, M. S. Anderson et al. // *Gastroenterology.*— 1996.— Vol. 10.— P. 1553–1563.
12. Tauroursodeoxycholic acid inserts the apical conjugate export pump, Mrp2, into canalicular membranes and stimulates organic anion secretion by protein kinase C-dependent mechanisms in cholestatic rat liver / U. Beuers, M. Bilzer, A. Chittattu et al. // *Hepatology.*— 2001.— Vol. 33.— P. 1206–1216.
13. The cellular response to oxidative stress. Influences of mitogen-activated protein kinase signalling pathways on cell survival / X. Wang, J. L. Martindale, Y. Liu, N. J. Holbrook // *Biochem J.*— 1998.— Vol. 333.— P. 291–300.
14. Immunomodulatory effects of ursodeoxycholic acid on immune responses / M. Yoshikawa, T. Tsujii, K. Matsuura et al. // *Hepatology.*— 1992.— Vol. 16.— P. 358–364.
15. Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: Results of a controlled double-blind trial / U. Leuschner, H. Fischer, W. Kurtz et al. // *Gastroenterology.*— 1989.— Vol. 97.— P. 1268–1274.
16. Pouppon R. E. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. The UDCA–PBC Study Gro-

- up / R. E. Poupon, R. Poupon, B. Balkau // *N Engl J Med.*— 1994.— Vol. 330.— P. 1342–1347.
17. *The Canadian Multicenter Double-Blind Randomized Controlled Trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis* / E. J. Heathcote, K. Cauch-Dudek, V. Walker et al. // *Hepatology.*— 1994.— Vol. 19.— P. 1149–1156.
  18. *Cost-effectiveness of ursodeoxycholic acid therapy in primary biliary cirrhosis* / T. Pasha, J. Heathcote, S. Gabriel et al. // *Hepatology.*— 1999.— Vol. 29.— P. 21–26.
  19. *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. // *J Hepatol.*— 1999.— Vol. 30.— P. 830–835.
  20. *Optimum dose of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis* / A. Verma, R. P. Jazrawi, H. A. Ahmed et al. // *Eur J Gastroenterol Hepatol.*— 1999.— Vol. 11.— P. 1069–1076.
  21. *A randomized trial in primary biliary cirrhosis comparing ursodeoxycholic acid in daily doses of either 10 mg/kg or 20 mg/kg. Dutch Multicentre PBC Study Group* / H. J. van Hoogstraten, M. B. De Smet, W. Renooij et al. // *Aliment Pharmacol Ther.*— 1998.— Vol. 12.— P. 965–971.
  22. *Heathcote E. J. Evidence-based therapy of primary biliary cirrhosis* // *Eur J Gastroenterol Hepatol.*— 1999.— Vol. 11.— P. 607–615.
  23. *Characterisation of patients with primary biliary cirrhosis responding to long term ursodeoxycholic acid treatment* / M. Leuschner, C. F. Dietrich, T. You et al. // *Gut.*— 2000.— Vol. 46.— P. 121–126.
  24. *Different response to ursodeoxycholic acid (UDCA) in primary biliary cirrhosis according to severity of disease* / A. Floreani, F. Zappala, M. Mazzetto et al. // *Dig Dis Sci.*— 1994.— Vol. 39.— P. 9–14.
  25. *Sulindac is excreted into bile by a canalicular bile salt pump and undergoes a cho-lehepatic circulation in rats* / U. Bolder, N. V. Trang, L. R. Hagey et al. // *Gastroenterology.*— 1999.— Vol. 117.— P. 962–971.
  26. *Sulindac and ursodeoxycholic acid (UDCA) improve primary biliary cirrhosis (PBC) in patients not responding to UDCA. A prospective controlled pilot study (abstract)* / M. Leuschner, J. Schlichting, H. Ackermann, U. Leuschner // *Hepatology.*— 2000.— Vol. 32.— P. 309.
  27. *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.— P. 884–890.
  28. *Effects of ursodeoxycholic acid after 4 to 12 years of therapy in early and late stages of primary biliary cirrhosis* / U. Leuschner, S. Giildutiina, M. Imhof et al. // *J Hepatol.*— 1994.— Vol. 21.— P. 624–633.
  29. *Ten-year survival in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC Study Group* / R. E. Poupon, A. M. Bonnard, Y. Chretien, R. Poupon // *Hepatology.*— 1999.— Vol. 29.— P. 1668–1671.
  30. *Randomised controlled trials of ursodeoxycholic-acid therapy for primary biliary cirrhosis: A meta-analysis* / J. Goulis, G. Leandro, A. K. Burroughs // *Lancet.*— 1999.— Vol. 354.— P. 1053–1060.
  31. *Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis* / K. D. Lindor, R. Poupon, E. J. Heathcote, T. Thorneau // *Lancet.*— 2000.— Vol. 355.— P. 657–658.
  32. *The effect of ursodeoxycholic acid on the flord duct lesion of primary biliary cirrhosis* / B. Combes, R. S. Markin, D. E. Wheeler et al. // *Hepatology.*— 1999.— Vol. 30.— P. 602–605.
  33. *Histopathological study of primary biliary cirrhosis and the effect of ursodeoxycholic acid treatment on histology progression* / C. Degott, E. S. Zafrani, P. Callard et al. // *Hepatology.*— 1999.— Vol. 29.— P. 1007–1012.
  34. *A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group* / R. E. Poupon, B. Balkau, E. Eschwege, R. Poupon // *N Engl J Med.*— 1991.— Vol. 324.— P. 1548–1554.
  35. *Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: Results of a double-blind controlled multicentric trial. UDCA-Cooperative Group from the Spanish Association for the Study of the Liver* / A. Pares, L. Caballeria, J. Rodes et al. // *J Hepatol.*— 2000.— Vol. 32.— P. 561–566.
  36. *The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis* / C. Corpechot, F. Carrat, A. M. Bonnard et al. // *Hepatology.*— 2000.— Vol. 32.— P. 1196–1199.
  37. *Peterson T. C. The inhibitory effect of ursodeoxycholic acid and pentoxifylline on platelet derived growth factor-stimulated proliferation is distinct from an effect by cyclic AMP* / Peterson, G. Slys, R. Isbrucker // *Immunopharmacology.*— 1998.— Vol. 39.— P. 181–191.
  38. *Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: A short-term, randomized, double-blind controlled, cross-over study with long-term follow up* / S. J. Hwang, C. Y. Chan, S. D. Lee et al. // *J Gastroenterol Hepatol.*— 1993.— Vol. 8.— P. 217–223.
  39. *Multicentre randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with or without colchicine in symptomatic primary biliary cirrhosis* / P. L. Almasio, A. Floreani, M. Chiamonte et al. // *Aliment Pharmacol Ther.*— 2000.— Vol. 14.— P. 1645–1652.
  40. *Ursodeoxycholic acid delays the onset of esophageal varices in primary biliary cirrhosis* / K. D. Lindor, R. A. Jorgensen, T. M. Therneau et al. // *Mayo Clin Proc.*— 1997.— Vol. 72.— P. 1137–1140.
  41. *The late results of long-term treatment of primary biliary cirrhosis by corticosteroids* / H. T. Howat, A. J. Ralston, H. Varley, J. A. Wilson // *Rev Int Hepatol.*— 1966.— Vol. 16.— P. 227–238.
  42. *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 et al. // *Hepatology.*— 1989.— Vol. 10.— P. 420–429.

43. *A controlled trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis. Three-year results* / H. C. Mitchison, J. M. Palmer, M. F. Bassendine et al. // *J Hepatol.*— 1992.— Vol. 15.— P. 336–344.
44. *Methylprednisolone administration in primary biliary cirrhosis increases cholic acid turnover, synthesis, and deoxycholate concentration in bile* / G. Mazzella, P. Fusaroli, A. Pezzoli et al. // *Dig Dis Sci.*— 1999.— Vol. 44.— P. 2478–2483.
45. *Ursodeoxycholic acid and prednisolone versus ursodeoxycholic acid and placebo in the treatment of early stages of primary biliary cirrhosis* / M. Leuschner, S. Giil-dutiina, T. You et al. // *J Hepatol.*— 1996.— Vol. 25.— P. 49–57.
46. *Principles of topical versus systemic corticoid treatment in inflammatory bowel disease* / H. W. Mollmann, J. Barth, G. Hochhaus et al. // *Glucocorticoid Therapy in Chronic Inflammatory Bowel Disease* / H. W. Mollmann, B. May (eds).— Boston: Kluwer, 1996.— P. 42–60.
47. *Oral budcsonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: Results of a prospective double-blind trial* / M. Leuschner, K. P. Maier, J. Schlichting et al. // *Gastroenterology.*— 1999.— Vol. 117.— P. 918–925.
48. *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.
49. *Azathioprine in primary biliary cirrhosis: A preliminary report of an international trial* / J. Crowe, E. Christensen, M. Smith et al. // *Gastroenterology.*— 1980.— Vol. 78.— P. 1005–1010.
50. *Beneficial effect of azathioprine and prediction of prognosis in primary biliary cirrhosis. Final results of an international trial* / E. Christensen, J. Neuberger, J. Crowe et al. // *Gastroenterology.*— 1985.— Vol. 89.— P. 1084–1091.
51. *Heathcote J. A prospective controlled trial of azathioprine in primary biliary cirrhosis* / J. Heathcote, A. Ross, S. Sherlock // *Gastroenterology.*— 1976.— Vol. 70.— P. 656–660.
52. *Triple therapy with ursodeoxycholic acid, prednisone and azathioprine in primary biliary cirrhosis: A 1-year randomized, placebo-controlled study* / F. H. Wolfhagen, H. J. van Hoogstraten, H. R. van Buuren et al. // *J Hepatol.*— 1998.— Vol. 29.— P. 736–742.
53. *Bach N. The histologic effects of low-dose methotrexate therapy for primary biliary cirrhosis* / N. Bach, S. N. Thung, F. Schaffner // *Arch Pathol Lab Med.*— 1998.— Vol. 122.— P. 342–345.
54. *Interstitial pneumonitis after low-dose methotrexate therapy in primary biliary cirrhosis* / A. Sharma, D. Provenzale, A. McKusick, M. M. Kaplan // *Gastroenterology.*— 1994.— Vol. 107.— P. 266–270.
55. *Low-dose methotrexate is ineffective in primary biliary cirrhosis: Long-term results of a placebo-controlled trial* / M. T. Hendrickse, E. Rigney, M. H. Gjaffer et al. // *Gastroenterology.*— 1999.— Vol. 117.— P. 400–407.
56. *Bonis P. A. Low-dose methotrexate in primary biliary cirrhosis* / P. A. Bonis, M. M. Kaplan // *Gastroenterology.*— 1999.— Vol. 117.— P. 1510–1513.
57. *Pilot study of low dose oral methotrexate treatment for primary biliary cirrhosis* / N. V. Bergasa, A. Jones, D. E. Kleiner et al. // *Am J Gastroenterol.*— 1996.— Vol. 91.— P. 295–299.
58. *The combination of ursodeoxycholic acid and methotrexate for primary biliary cirrhosis is not better than ursodeoxycholic acid alone* / A. Gonzalez-Koch, J. Brahm, C. Antezana et al. // *J Hepatol.*— 1997.— Vol. 27.— P. 143–149.
59. *Combined treatment with methotrexate and ursodeoxycholic acid in non-cirrhotic primary biliary cirrhosis* / W. van Steenbergcn, R. Sciot, P. van Eyken et al. // *Acta Clin Belg.*— 1996.— Vol. 51.— P. 8–18.
60. *The combination of ursodeoxycholic acid and methotrexate for patients with primary biliary cirrhosis: The results of a pilot study* / K. D. Lindor, E. R. Dickson, R. A. Jorgensen et al. // *Hepatology.*— 1995.— Vol. 22.— P. 1158–1162.
61. *Cyclosporin A treatment in primary biliary cirrhosis: Results of a long-term placebo controlled trial* / M. Lombard, B. Portmann, J. Neuberger et al. // *Gastroenterology.*— 1993.— Vol. 104.— P. 519–526.
62. *A controlled trial of cyclosporine in the treatment of primary biliary cirrhosis* / R. H. Wiesner, J. Ludwig, K. D. Lindor et al. // *N Engl J Med.*— 1990.— Vol. 322.— P. 1419–1424.
63. *A prospective trial of colchicine for primary biliary cirrhosis* / M. M. Kaplan, D. W. Ailing, H. J. Zimmerman et al. // *N Engl J Med.*— 1986.— Vol. 315.— P. 1448–1454.
64. *A randomized trial comparing colchicine and ursodeoxycholic acid combination to ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. UDCA–PBC Study Group* / R. E. Poupon, P. M. Hiit, R. Poupon et al. // *Hepatology.*— 1996.— Vol. 24.— P. 1098–2003.
65. *Effects of additional administration of colchicine in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis: A prospective randomized study* / T. Ikeda, S. Tozuka, O. Noguchi et al. // *J Hepatol.*— 1996.— Vol. 24.— P. 88–94.
66. *Bonis P. A. Methotrexate improves biochemical tests in patients with primary biliary cirrhosis who respond incompletely to ur-sodiol* / P. A. Bonis, M. Kaplan // *Gastroenterology.*— 1999.— Vol. 117.— P. 395–399.
67. *A prospective trial of colchicine and methotrexate in the treatment of primary biliary cirrhosis* / M. M. Kaplan, C. Schmid, D. Provenzale et al. // *Gastroenterology.*— 1999.— Vol. 117.— P. 1173–1180.
68. *Combination therapy of bezafibrate and ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: A preliminary study* /

- Nakai S., Masaki T., Kurokohchi K. et al. // *Am J Gastroenterol.*— 2000.— Vol. 95.— P. 326–327.
69. *Bezafibrate* in the treatment of primary biliary cirrhosis: Comparison with ursodeoxycholic acid / T. Kurihara, A. Niimi, A. Maeda et al. // *Am J Gastroenterol.*— 2000.— Vol. 95.— P. 2990–2992.
70. *Effects* of penicillamine on serum immunoglobulins and immune complex-reactive material in primary biliary cirrhosis / H. C. Bodenheimer, C. Charland, W. R. Thayer et al. // *Gastroenterology.*— 1985.— Vol. 88.— P. 412–417.
71. *Randomized* trial of chlorambucil for primary biliary cirrhosis / J. H. Hoofnagle, G. L. Davis, D. F. Schafer et al. // *Gastroenterology.*— 1986.— Vol. 91.— P. 1327–1334.

*Закінчення статті у наступному числі журналу.*