

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА И ПЕРВИЧНЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ ХОЛАНГИТ

Нейман К.П., Голованова Е.В., Румянцев В.Г., Ильченко Л.Ю.

ЦНИИ гастроэнтерологии Департамента здравоохранения Москвы

Желудочно-кишечный тракт и гепатобилиарная система тесно связаны друг с другом. Поэтому не является неожиданностью, что печень особенно уязвима при развитии осложнений воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Впервые связь между изъязвлением в толстой кишке и заболеванием печени была отмечена Thomas еще в 1873 году [81], который описал умершего молодого мужчину «с резко увеличенной жирной печенью в присутствии кишечных язв». Вскоре, в 1899 году, ассоциация заболеваний кишечника и гепатобилиарной системы была подтверждена Lister, описавшим больного язвенным колитом (ЯК) и вторичным диффузным гепатитом [44]. В последующие сто лет она была установлена окончательно. В перечень ассоциированной патологии были включены прежде всего первичный склерозирующий холангит (ПСХ), аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз и холангиокарцинома.

Распространенность заболеваний печени у больных ВЗК широко варьирует по данным исследований. Это обусловлено различиями в выборках больных с тяжелыми формами ВЗК и методами диагностики. Нарушения функциональных печеночных тестов встречаются у половины больных ВЗК, нуждающихся в операции, вследствие дефицита питания, септических осложнений и трансфузионной терапии, повышающей риск инфицирования гепатотропными вирусами. К счастью, серьезные заболевания печени менее распространены, но их частота остается мало известной, т.к. для диагностики потребовалось бы всем больным ВЗК выполнять биопсию печени и эндоскопическую холангиографию. Конечно, таких исследований мало. Выполненная биопсия печени в общей популяции больных ВЗК выявила существенные гистологические изменения в 5–10% случаев [63, 64]. В то же время холангиография у больных ЯК со стойкими нарушениями печеночных тестов обнаружила гепатобилиарные заболевания у 14% больных, треть из них имели ПСХ [73]. Аналогичные результаты были получены при холангиографии и в Шведской серии больных ЯК с повышенными значениями щелочной фосфатазы [60], но этот показатель может быть занижен,

поскольку стандартные печеночные тесты могут оставаться нормальными при наличии холангиографических признаков ПСХ [7]. Преобладание гепатобилиарных нарушений у больных ЯК с нормальными функциональными печеночными тестами было оценено с помощью биопсии у 74 больных [18]. В половине наблюдений гистологические нарушения отсутствовали. У 3 больных обнаруживался концентрический перидуктулярный фиброз, у остальных — минимальное портальное воспаление или жировая инфильтрация. Больные были прослежены в среднем 18 лет. Никто из тех, кто имел перидуктулярный фиброз, не дал нарушений печеночных тестов, но два других пациента развили цирроз и аутоиммунный гепатит в сочетании с холангиокарциномой. Таким образом, можно предполагать, что приблизительно 5% взрослых больных ВЗК будут страдать тяжелым гепатобилиарным заболеванием.

ПСХ — наиболее распространенная форма хронического заболевания печени, выявляемая при ВЗК [23, 82]. Это хроническое холестатическое заболевание, характеризующееся воспалением и фиброзом внутри- и внепеченочных желчных протоков, в исходе которого развивается билиарный цирроз с портальной гипертензией и печеночной недостаточностью.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПСХ

ПСХ был впервые описан в 1924 году [27] и вплоть до 70-х годов, когда появилась ретроградная эндоскопическая холангиография, считался редкостью [17]. Сегодня его диагностируют у детей и взрослых с возрастающей частотой [3], хотя точные цифры распространенности и географическое распределение все еще не установлены. Основываясь на многочисленных ранее выполненных исследованиях, предполагалось, что ПСХ присутствует у 2,4–7,8% больных ЯК и 1,0–3,4% больных с болезнью Крона (БКр) (табл. 1). В двух более поздних популяционных исследованиях заболеваемость уже составила 0,9–1,3



на 100000, а пик распространенности поднялся до 8,5–13,6 на 100000 населения [9, 13]. От 50 до 70% заболевших — мужчины, средний возраст которых во время постановки диагноза 40 лет [1, 31, 38, 60, 71, 89]. Преобладания мужчин не отмечалось при сходных аутоиммунных нарушениях печени, таких как первичный билиарный цирроз и аутоиммунный гепатит. Однако в отдельных выборках ПСХ все же наблюдалась и существенная пропорция женщин [20, 58].

В США и Западной Европе среди больных ПСХ лица, страдающие ВЗК, составляют большинство — свыше 70% (табл. 2). Исследования в Южной Европе, однако, обнаружили только 36–44% больных ПСХ, где в основе лежит ЯК, но не все больные в этих исследованиях подверглись колоноскопии и биопсии толстой кишки [30, 58]. Данные в Японии предполагают, что взаимосвязь еще слабее — только 20% больных ПСХ имеют одновременно ЯК

[78]. Ряд авторов считают, что все больные с ПСХ в дальнейшем обязательно сформируют ВЗК. В любом случае эти цифры не дают представления об истинной распространенности ПСХ, так как он может протекать субклинически с нормальным уровнем щелочной фосфатазы [7, 24]. Кроме того, многие больные ПСХ не имеют ВЗК и, следовательно, не включены в эти оценки.

Как известно, аппендэктомия и курение — те факторы внешней среды, которые оказывают влияние на возникновение и течение ЯК. Поскольку фенотип ЯК в сочетании с ПСХ существенно отличается, было любопытно оценить их роль в развитии ПСХ. Курение обеспечивало протективный эффект в отношении ПСХ в равной мере у больных имеющих ВЗК и без них [45, 84]. Риск ПСХ был ниже у больных, перенесших тонзилэктомию [55], но не изменялся в зависимости от аппендэктомии в анамнезе

Таблица 1

Распространенность ПСХ среди больных ВЗК					
Регион	Годы	ВЗК, n	Распространенность ПСХ		Авторы
			ЯК (%)	БКр (%)	
Норвегия	1980	336	4,0	—	Schrumpf, 1980 [72]
Великобритания	1983	681	2,4	—	Shepherd, 1983 [74]
ЮАР	1983	414	3,0	1,2	Tobias, 1983 [82]
Швеция	1991	1500	3,7	—	Olsson, 1991 [60]
Дания	1997	262	—	3,4	Rasmussen, 1997 [68]
США	2002	3285	7,8	1,0	Angulo, 2002 [4]

Таблица 2

Распространенность ВЗК среди больных ПСХ				
Регион	Годы	ПСХ, n	ВЗК %	Авторы
Великобритания	1980	29	72	Chapman, 1980 [23]
Испания	1994	43	47	Escorsell, 1994 [30]
Швеция	1996	305	81	Broome, 1996 [20]
Италия	1996	117	54	Okolicsanyi, 1996 [58]
Индия	1996	18	50	Cockbar, 1996 [25]
Япония	1997	192	21	Takikawa, 1997 [79]
Норвегия	1998	17	71	Boberg, 1998 [13]
Германия	2002	106	66	Stiehl, 2002 [77]
Западная Европа	2002	330	83	Boberg, 2002 [14]
Швеция	2002	604	79	Bergquist, 2002 [10]
США	2002	434	70	Angulo, 2002 [4]

Таблица 3

Симптомы и признаки, регистрируемые у больных ПСХ при первичной диагностике	
Данные	Преобладание (%)
Симптомы:	
Слабость	50
Зуд	40
Лихорадка	35
Желтуха	30
Потеря массы тела	20
Без симптомов	30
Признаки:	
Гепатомегалия	55
Спленомегалия	30
Гиперпигментация	25
Ксантелазма	4

[33, 55, 84]. Хотя отсутствуют крупные исследования взаимосвязи ПСХ с возрастом пациентов, имеются доказательства, что распространенность печеночных нарушений у детей ЯК выше, чем у взрослых [57].

ВЗАИМОВЛИЯНИЕ ВЗК И ПСХ

ПСХ развивается у больных распространенным ЯК и исключительно при толстокишечной локализации БКр [60,68]. Распространенность при тотальном поражении ЯК составляет 5,5 и только 0,5 на 1 000 000 больных при дистальных формах [60]. Во многих исследованиях проводился анализ клинических симптомов ЯК при наличии и отсутствии ПСХ. Парадоксально, но тотальный колит протекал легко, часто без ректальных кровотечений, с длительными ремиссиями [19, 47, 48]. У больных ЯК с ПСХ чаще присутствовал ретроградный илеит и наблюдалось «сжатие» прямой кишки [62]. Они значительно чаще развивали поушит после колпроктэктомии с наложением тонкокишечного тазового резервуара [39, 61], проявляли склонность к развитию дисплазии и колоректального рака [43, 75]. Loftus и соавт. (2005) сравнив 142 больных ЯК и 71 больного с сочетанием ПСХ, приводят следующие цифры: «сжатие» прямой кишки — у 6 и 52%, соответственно; ретроградный илеит — у 7 и 51%; кумулятивная частота дисплазии в течение 5 лет — 13 и 33% и колоректального рака — 4 и 14%; пятилетняя выживаемость — 97 и 79%.

Обычно ВЗК диагностируется еще до поражения печени, но у ряда больных начало ПСХ может предшествовать симптомам колита за 4 года и более. Описаны случаи, когда ПСХ развивалось спустя многие годы после колпроктэктомии [91]. Исход гепато-

билиарного заболевания не связан с активностью, тяжестью или клиническим течением колита. Это заключение исходит из факта, что колэктомия не влияет на прогрессирование и летальность от ПСХ. Однако предварительно выполненная колэктомия у больных, ожидающих трансплантацию печени, может сократить частоту реакций отторжения трансплантата, рецидивов холангита, повысить выживаемость [36,85]. Больные с сочетанием ЯК и ПСХ могут иметь худший прогноз от заболевания печени, чем больные с изолированным ПСХ, у которых чаще преобладает поражение внепеченочных желчных протоков [67].

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПСХ И ЕГО ДИАГНОСТИКА

ПСХ часто выявляется у бессимптомных больных, которые привлекли внимание из-за обнаружения у них стойких изменений печеночных тестов. Больные могут предъявлять жалобы на слабость и абдоминальную боль, повышение температуры, зуд или потерю в весе [1, 23, 31, 38, 89, 90]. Желтуха и признаки портальной гипертензии не относятся к распространенным проявлениям и обнаруживаются уже на поздних стадиях заболевания (табл. 3). Физикальное исследование выявляет отклонения от нормы менее чем у половины больных. Могут быть обнаруживаться гепатоспленомегалия, гиперпигментация, расчесы. Другие стигмы заболеваний печени, такие как сосудистые звездочки, пальмарная эритема и барабанные пальцы, обычно отсутствуют.



Биохимическим маркером ПСХ служит повышение уровня щелочной фосфатазы в 3–10 раз по сравнению с нормой. Аламинная и аспарагиновая трансаминазы при этом возрастают незначительно (в 2–3 раза). Высокий уровень общего билирубина во время постановки диагноза регистрируется лишь в 40% случаев [3]. Не сообщалось о существенных биохимических различиях между симптомными и бессимптомными больными ПСХ [66]. В большинстве случаев имеется нормальный уровень альбуминов в сыворотке крови и протромбиновое время, что отражает сохраненную синтетическую функцию печени [20, 58, 71]. ПСХ у детей может встречаться одновременно с признаками аутоиммунного гепатита [29, 88]. Наряду с выраженным повышением уровня аминотрансфераз у них нередко отмечаются нормальные значения щелочной фосфатазы и высокий уровень гамма-глутамил транспептидазы [32].

Больные ПСХ с различной частотой обнаруживают повышенный уровень IgM [6], антинейтрофильные перинуклеарные и антиядерные антитела [5, 8, 15, 69], антитела к гладкой мускулатуре, кардиолипину и *Saccharomyces cerevisiae* [2,56]. В то же время антимитохондриальные антитела, которые обнаруживаются у больных первичным билиарным циррозом, почти никогда не встречаются [2, 3].

«Золотым стандартом» для диагностики ПСХ служит ретроградная эндоскопическая холангиография. Хотя визуализация желчных путей возможна с помощью чрезкожной транспеченочной холангиографии, этот метод недостаточно надежен из-за склероза мелких протоков. Типичные холангиографические данные включают множественные стриктуры с мешотчатыми расширениями между ними (симптом «бус»). Обычно страдают как внутрипеченочные, так и внепеченочные протоки [23, 52, 82, 90]. Изолированное поражение только внутрипеченочных протоков имеет место в 20% наблюдений, а внепеченочных — только в 5%. Часто стриктуры располагаются в печени диффузно, короткие и циркулярные по внешнему виду. Желчный пузырь и пузырный проток вовлекаются у 15% больных [16]. При выявлении полипоза стенок желчного пузыря следует иметь в виду, что в половине случаев имеется и злокачественный рост. Это диктует необходимость выполнения холецистэктомии во всех случаях диагностики полипов [22]. Полиповидные разрастания в протоках всегда подозрительны в отношении возможности холангиокарциномы [26], в то время как присутствие мелких дивертикулов вдоль общего желчного протока выявляется у 25% больных ПСХ и не противоречит диагнозу [87]. В связи с потенциальным риском осложнений при инвазивной холангиографии для диагностики ПСХ все чаще прибегают к магнитно-резонансной холангиопанкреатографии, обладающей высокой чувствительностью (85–88%) и специфичностью (92–97%) [5, 34]. Метод имеет преимущества в оценке стрик-

тур, а также возможности визуализации проксимально расположенных по отношению к стриктуре протоков, способности исключить признаки цирроза и портальной гипертензии [53]. Уже сегодня это метод выбора для диагностики ПСХ, который и в стоимостно-эффективном соотношении может стать альтернативой холангиографии [5, 76, 80].

Биопсия печени является дополнительным исследованием при ПСХ необходимым не столько для верификации диагноза, сколько для уточнения стадии заболевания. При патологическом исследовании печени в поперечном срезе можно видеть суженные протоки, стенки которых в 8 раз толще обычных. Воспаление и плотный концентрический фиброз поражает подслизистую основу и другие глубже лежащие слои желчных протоков, однако сама слизистая остается малоизмененной. Отмечается атрофия и обеднение мелких желчных протоков. Более крупные протоки окружены муфтой из воспаленной фиброзной ткани, слои которой разделены отеком и создают вид «луковичной шелухи». Классический перидуктулярный фиброз наблюдается менее чем в 15% образцов биопсии, но когда он уже присутствует, то диагноз ПСХ становится очевидным [49, 50]. Портальные тракты воспалены и склерозированы, хотя воспаление и более легкое, чем при первичном билиарном циррозе. Внепеченочные желчные протоки макроскопически имеют вид утолщенных тяжей, их общий диаметр обычно не увеличен. Гистологическая картина может включать каникулярный холестаз вследствие обструкции крупных протоков [70]. Поскольку признаки ПСХ могут носить очаговый характер, однократная биопсия может быть недостаточно информативной. Предложено 4 стадии развития ПСХ [51], которые широко используются в мире для оценки клинического течения и исхода заболевания (табл. 4). Прогрессирование изменений от изолированных портальных трактов в цирроз, как раз и предопределяет течение ПСХ. К сожалению, гистологические изменения у больных ПСХ в любое фиксированное время в значительной степени варьируют от сегмента к сегменту в одной и той же печени. Становится понятным, почему установленная стадия может быть неточной у 10–40% больных, в том числе и у больных с циррозом [59]. Этим обстоятельством можно объяснить отказ от включения гистологической стадии ПСХ в большинство разработанных моделей выживаемости. Биопсия печени тем не менее полезна у больных с предполагаемым ПСХ и нормальной холангиографией, а также при ПСХ, сочетающемся с аутоиммунным гепатитом. Только с помощью биопсии можно диагностировать ПСХ малых протоков [86]. Удельный вес этой формы ПСХ составляет 6% от всех случаев гистологической верификации заболевания [4].

Диагностические критерии ПСХ включают ти-

Таблица 4

Критерии стадий хронического гепатита, ассоциированного с ПСХ	
Стадия 1 (портальная стадия)	Портальный гепатит или изменения желчных протоков с минимальным перипортальным воспалением и фиброзом. Портальные тракты не увеличены. Необязательные признаки: портальный отек или фиброз; паренхиматозные изменения небольшие.
Стадия 2 (перипортальная стадия)	Перипортальный фиброз с или без перипортального гепатита, выраженное увеличение портальных трактов с интактными, вновь образованными ограничивающими пластинами. Билиарный и фиброзирующий ступенчатый некроз может отсутствовать. Необязательные признаки: портальный отек и фиброз, пролиферация протоков и канальцев, признаки фиброзного, лимфоидного или смешанно-клеточного холангита.
Стадия 3 (септальная стадия)	Септальный фиброз или мостиковидный фиброз. Желчные протоки резко повреждены или отсутствуют. В паренхиме обнаруживаются билиарный фиброзный ступенчатый некроз и ассоциированные изменения, такие как отложения меди. Необязательные признаки: те же, что и в предыдущих стадиях.
Стадия 4 (цирротическая стадия)	Билиарный цирроз. Желчные протоки исчезают, но паренхиматозные изменения более выражены, чем в стадии 3. Необязательные признаки: те же, что и в предыдущих стадиях.

пичные холангиографические изменения, согласующиеся с ними клинические и биохимические данные (пролонгированный холестаз), а также исключение других причин вторичного склерозирующего холангита (врожденные аномалии, ишемию, химическое повреждение, хирургические вмешательства, холедохолитиаз, опухоли, СПИД холангиопатию). ПСХ следует дифференцировать от других гепатобилиарных заболеваний, которые могут проявляться хроническим холестазом, таких как первичный билиарный цирроз, лекарственно-индуцированный холестаз, алкогольный гепатит, аутоиммунный или вирусные гепатиты.

ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ПСХ И ПРОГНОЗ

Лечебная стратегия, прогноз в отношении продолжительности жизни будет зависеть от клинкоморфологического варианта ПСХ. Выделяют «симптомное» и бессимптомное течение заболевания, ПСХ малых протоков, с преобладающей стриктурой и перекрестный синдром с аутоиммунным гепатитом. Большинство опубликованных исследований описывают ПСХ как прогрессирующее заболевание, которое приводит к печеночной недостаточности и смерти [31, 38, 71]. Средняя продолжительность жизни 9–12 лет. Однако у отдельных групп больных течение заболевания может быть более или менее агрессивным.

Худший прогноз имеют «симптомные» больные ПСХ. Из 174 пациентов, наблюдавшихся в клинике Мейо, 41% развили в течение 6 лет печеночную недостаточность, карциному и нуждались в трансплантации [38]. Медиана выживаемости у них составила 8,5 года [89].

Бессимптомные больные составляют от 15 до

40% всех случаев ПСХ [20, 58, 89]. С течением времени у них появятся слабость, зуд, желтуха или абдоминальный дискомфорт. Однако прогноз в целом лучше, чем в предыдущей группе. Свыше 75% больных с бессимптомным течением ПСХ живут более 15 лет, но и их выживаемость уступает показателям в здоровой популяции. Так, выживаемость в течение 7 лет у бессимптомных больных без печеночной недостаточности составила 75% против 96% у здоровых людей сопоставимых по возрасту и полу [66]. Эти больные с длительно текущим ПСХ угрожаемы по холангиокрациноме, которая развивается в 10–20% наблюдений и ведет к летальному исходу в среднем через 9 месяцев [35].

Относительно доброкачественным течением отличается ПСХ малых протоков [11, 21]. Лишь 25% из них имеют прогрессирующее течение заболевания с исходом в цирроз [42]. У остальных качество жизни не страдает и течение заболевания остается стабильным многие годы [4].

Необычное течение заболевания и специфические подходы к терапии демонстрируют больные с выраженными стриктурами внепеченочных желчных протоков, которые встречаются в 4–20% наблюдений [41]. Для них характерны рецидивирующая желтуха и бактериальный холангит. После курса антибиотикотерапии больным осуществляют баллонную дилатацию или эндоскопическое стентирование, обеспечивающих клиническое улучшение в течение длительного срока [54, 65]. Имеются основания считать, что развитие холестаза не связано с наличием выраженных стриктур, а определяется состоянием мелких протоков, в том числе наличием в них пигментных сладжей [4, 12, 21].

Больные ПСХ в 7–8% имеют перекрест с ауто-



Таблица 5

Прогностические индексы для моделей естественного течения ПСХ	
Модель	Формула
Клиника Мейо [89]	$R = 0,06 \times (\text{возраст в годах}) + 0,85 \times \log(\text{миним. [билирубин в мг/дл или 10]}) - 4,39 \times \log(\text{миним. [гемоглобин в г/дл или 12]}) + (\text{стадия при биопсии}) + 1,59 \times (\text{индикатор для ВЗК})$
Кембридж [31]	$R = 1,81 \times (\text{присутствие гепатомегалии}) + 0,88 \times (\text{присутствие спленомегалии}) + 2,66 \times \log(\text{щелочная фосфатаза}) + 0,58 \times (\text{гистологическая стадия}) + 0,04 \times (\text{возраст в годах})$
Многоцентровая модель [28]	$R = 0,535 \times \log(\text{билирубин в мг/дл}) + 0,486 \times (\text{гистологическая стадия}) + 0,041 \times (\text{возраст в годах}) + 0,705 \times (\text{присутствие спленомегалии})$
Новая модель клиники Мейо [42]	$R = 0,03 \times (\text{возраст в годах}) + 0,54 \times \log(\text{билирубин в мг/дл}) + 0,54 \times \log(\text{АСТ в ед/л}) + 1,24 \times (\text{варикозное кровотечение в анамнезе}) - 0,84 \times (\text{альбумин в г/дл})$

иммунным гепатитом [40,83], а у детей сочетание двух заболеваний печени встречается еще чаще — у трети больных [32,37]. Основным лечением у них являются глюкокортикоиды и иммунодепрессанты.

Основываясь на изучении естественного течения ПСХ и конкретных данных, были предложены индексы прогноза заболевания [14, 20, 28, 31,

42, 89]. Предполагаемые математические формулы включали критерии, отобранные в результате Сох регрессионного анализа (табл. 5).

Применение индексов ограничено из-за невозможности предсказания развития осложнений, таких как портальная гипертензия или рак, оказывающих влияние на долгосрочный прогноз больных ПСХ.

Литература

1. Aadland, E. Primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. / Aadland E., Schrumpf E., Fausa O. et al. // Scand. J. Gastroenterol. 1987; 22: 655–664.
2. Angulo, P. Oral nicotine in the treatment of primary sclerosing cholangitis. / Angulo P., Bharucha A.E., Jorgensen R.A. et al. // Dig. Dis. Sci. 1999; 44: 602–607.
3. Angulo, P. Primary sclerosing cholangitis. / Angulo P., Lindor K.D. // Hepatology 1999; 30: 325–332.
4. Angulo, P. Small-duct primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. / Angulo P., Maor-Kendler Y., Lindor K.D. // Hepatology 2002; 35: 1495–1500.
5. Angulo, P. Magnetic resonance cholangiography in patients with biliary disease: its role in primary sclerosing cholangitis. / Angulo P., Pearce D.H., Johnson C.D. et al. // J. Hepatol. 2000; 33: 520–527.
6. Badenhofer, H.C. Elevated circulating immune complexes in primary sclerosing cholangitis. / Badenhofer H.C., Jr., La Russo N.F., Thayer W.R. Jr. et al. // Hepatology 1983; 3: 150–154.
7. Balasubramaniam, K. Primary sclerosing cholangitis with normal serum levels of alkaline phosphatase. / Balasubramaniam K., Wiesner R.H., La Russo N.F. // Gastroenterology 1988; 95: 1395–1398.
8. Bansl, D.S. Importance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: prevalence, titre, and IgG subclass. / Bansl D.S., Fleming K.A., Chapman R.W. // Gut 1996; 38: 384–389.
9. Bambha, K. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. / Bambha K., Kim W.R., Talwalkar J. et al. // Gastroenterology 2003; 125: 1364–1369.
10. Bergquist, A. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. / Bergquist A., Ekblom A., Olsson R. et al. // J. Hepatol. 2002; 36: 321–327.
11. Björnsson, E. Patients with small duct primary sclerosing cholangitis have a favorable long term prognosis. / Björnsson E., Boberg K.M., Cullen S. et al. // Gut 2002; 51: 731–735.
12. Björnsson, E. Dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. / Björnsson E., Lindqvist-Ottosson J., Asztely M., Olsson R. // Am J Gastroenterol 2004; 99: 502–508.
13. Boberg, K.M. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. / Boberg K.M., Aadland E., Jahnsen J. et al. // Scand J Gastroenterol 1998; 33: 99–108.
14. Boberg, K.M. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: risk factors and clinical presentation. / Boberg K.M., Bergquist A., Mitchell S. et al. // Scand J Gastroenterol 2002; 37: 1205–1211.
15. Boberg, K.M. Features of autoimmune hepatitis in primary sclerosing cholangitis: an evaluation of 114 primary sclerosing cholangitis patients according to a scoring system for the diagnosis of autoimmune hepatitis. / Boberg K.M., Fausa O., Haaland T. et al. // Hepatology 1996; 23: 1369–1376.
16. Brandt, D.J. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. / Brandt D.J., MacCarty R.L., Charboneau J.W. et al. // AJR Am J Roentgenol 1988; 150: 571–574.
17. Brantigan, C.O. Primary sclerosing cholangitis: case report and review of literature. / Brantigan C.O., Brantigan O.C. // Am Surg 1973; 39: 191–193.
18. Broome, U. Liver histology and follow-up of 68 patients with ulcerative colitis and normal liver function tests. / Broome U., Glaumann H., Hulterantz R. // Gut 1990; 31: 468–472.
19. Broome, U. Primary sclerosing cholangitis: evidence for increased neoplastic potential. / Broome U., Lofberg R., Veress B., Eriksson L.S. // Hepatology 1995; 22: 1404–1408.
20. Broome, U. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. / Broome U., Olsson R., Lof L. et al. // Gut 1996; 38: 610–615.
21. Broome, U. Natural history and outcome in 32 Swedish patients with small duct primary sclerosing cholangitis (PSC). / Broome U., Glaumann H., Lindstrom E. et al. // J Hepatol 2002; 36: 586–589.
22. Buckles, D.C. In primary sclerosing cholangitis, gallbladder polyps are frequently malignant. / Buckles D.C., Lindor K.D., Larusso N.F. et al. // Am J Gastroenterol 2002; 97: 1138–1142.
23. Chapman, R.W.G. Primary sclerosing cholangitis: a review of its clinical features, cholangiography, and hepatic histology. / Chapman R.W.G., Arborgh B.A., Rhodes J.M. et al. // Gut 1980; 21: 870–877.
24. Clements, D. Severe bile duct lesions without biochemical evidence of cholestasis in a case of sclerosing cholangitis. / Clements D., Rhodes J.M., Elias E. // J Hepatol 1986; 3: 72–74.
25. Cockbar, R. Primary sclerosing cholangitis: an experience from India. / Cockbar R., Goenka M.K., Das K. et al. // J Gastroenterol Hepatol 1996; 11: 429–433.
26. De Groen, P.C. Biliary tract cancers. / De Groen P.C., Gores G.J., La Russo N.F. et al. // N Engl J Med 1999; 341: 1368–1378.
27. Delbet P. Retrecissement du choledoque cholecystoduodenostomie. Bull Mem Soc Chir Paris 1924; 50: 1144–1146.
28. Dickson, E.R. Primary sclerosing cholangitis: refinement and validation of survival models. / Dickson E.R., Murtaugh P.A., Wiesner R.H. et al. // Gastroenterology 1992; 103: 1893–1901.
29. El-Shabrawi, M. Primary sclerosing cholangitis in childhood. / El-Shabrawi M., Wilkinson M.L., Portmann B. et al. // Gastroenterology 1987; 92: 1226–1235.
30. Escorsell, A. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis in Spain. / Escorsell A., Pares A., Rodes J. et al. // Spanish association for study of the liver. J Hepatol 1994; 21: 787–791.
31. Farrant, J.M. Natural history and prognostic variables in primary sclerosing cholangitis. / Farrant J.M., Hayllar K.M., Wilkinson M.L. et al. // Gastroenterology 1991; 100: 1710–1717.
32. Feldstein A., Angulo P., El-Youssef M. et al. Overlap with autoimmune hepatitis in pediatric patients with primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2002; 122: 202–205.
33. Florin H.J., Pandeya N., Radford-Smith G.L. Epidemiology of appendicectomy in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: its influence on the clinical behaviour of these diseases. Gut 2004; 53: 973–979.
34. Fulcher A.S., Turner M.A., Franklin K.J. et al. Primary sclerosing cholangitis: evaluation with MR cholangiography; a case-control study. Radiology 2000; 215: 71–80.
35. Gow P.J., Chapman R.W. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. Liver 2000; 20: 97–103.
36. Graziadei I.W. Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. Liver Transpl 2002; 8: 575–581.
37. Gregorio G.V., Portmann V., Karani J. et al. Autoimmune hepatitis\ sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. Hepatology 2001; 33: 544–553.
38. Helzberg J.H., Petersen J.M., Boyer J.L. Improved survival with primary sclerosing cholangitis: a review of clinicopathologic features and comparison of symptomatic and asymptomatic patients. Gastroenterology 1987; 92: 1869–1875.
39. Kartheuser A.H., Dozois R.R., La Russo N.F. et al. Comparison of surgical treatment of ulcerative colitis associated with primary sclerosing cholangitis: ileal pouch-anal anastomosis versus Brooke ileostomy. Mayo Clin Proc 1996; 71: 748–756.
40. Kaya M., Angulo P., Lindor K.D. Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. J Hepatol 2000; 33: 537–542.
41. Kaya M., Petersen B.T., Angulo P. et al. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2001; 96: 1059–1066.
42. Kim W.R., Therneau T.M., Wiesner R.H. et al. A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. Mayo Clin Proc 2000; 75: 688–694.
43. Lindberg B.U., Broome U., Persson B. Proximal colorectal dysplasia or cancer in ulcerative colitis. The impact of primary sclerosing cholangitis and sulfasalazine: results from a 20-year surveillance study. Dis Colon Rectum 2001; 44: 77–85.
44. Lister J.D. A specimen of diffuse ulcerative colitis with secondary diffuse hepatitis. Transactions of the Pathological Society of London 1899; 50: 130–135.
45. Loftus E.V. Jr., Sandborn W.J., Tremaine W.J. et al. Primary sclerosing cholangitis is associated with non-smoking: a case-control study. Gastroenterology 1996; 110: 1496–1502.
46. Loftus E.V., Harewood G.C., Loftus C.G. et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. Gut 2005; 54: 91–96.
47. Lundqvist K., Broome U. Differences in colonic disease activity in patients with ulcerative colitis with and without primary sclerosing cholangitis: a case control study. Dis Colon Rectum 1994; 40: 451–456.
48. Lundqvist K., Broome U. Differences in colonic disease activity in patients with primary sclerosing cholangitis. Dis Colon Rectum 1997; 40: 1–6.



49. Ludwig J., Barham S.S., La Russo N.F. *et al.* Morphologic features of chronic hepatitis associated with primary sclerosing cholangitis or chronic ulcerative colitis. *Hepatology* 1981; 1: 632–640.
50. Ludwig J., Czaja A.J., Dickson E.R. *et al.* Manifestations of nonsuppurative cholangitis in chronic hepatobiliary diseases: morphologic spectrum, clinical correlations and terminology. *Liver* 1984; 4: 105–116.
51. Ludwig J., La Russo N.F., Wiesner R.H. Primary sclerosing cholangitis. In: Peters R.L., Craig J.R. (eds). *Contemporary issues in surgical pathology*. New York: Churchill Livingstone, 1986: 193–213.
52. MacCarty R.L., La Russo N.F., Wiesner R.H. Primary sclerosing cholangitis: findings on cholangiography and pancreatography. *Radiology* 1983; 149: 39–44.
53. Martins E.B., Chapman R.W. Sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2001; 17: 458–462.
54. May G.R., Bender C.E., La Russo N.F., Wiesner R.H. Non operative dilatation of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. *Am J Radiol* 1985; 145: 1061–1064.
55. Mitchell S.A., Thyssen M., Mitchell M. *et al.* Cigarette smoking, appendectomy, and tonsillectomy as risk factors for the development of primary sclerosing cholangitis: a case control study. *Gut* 2002; 51: 567–573.
56. Muratori P., Muratori L., Guidi M. *et al.* Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) and autoimmune liver diseases. *Clin Exp Immunol* 2003; 132: 473–476.
57. Nemeth A., Ejderhamn J., Glaumann H., Strandvik B. Liver damage in juvenile inflammatory bowel disease. *Liver* 1990; 10: 239–248.
58. Okolicsanyi L., Fabris L., Viaggi S. *et al.* Primary sclerosing cholangitis: clinical presentation, natural history and prognostic variables: an Italian multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 685–691.
59. Olsson R.G., Asztely M.S. Prognostic value of cholangiography in primary sclerosing cholangitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 251–254.
60. Olsson R., Danielsson A., Jarnerot G. *et al.* Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991; 100: 1319–1323.
61. Penna C., Duzois R., Tremaine W. *et al.* Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38: 234–239.
62. Perdigoto R., Wiesner R.H., La Russo N.F. *et al.* Inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis: incidence, severity and relationship to liver disease. *Gastroenterology* 1991; 100: A 238.
63. Perret A.D., Higgins G., Johnston H.H. *et al.* The liver in ulcerative colitis. *Quart Med* 1971; 40: 211–238.
64. Perret A.D., Higgins G., Johnston H.H. *et al.* The liver in Crohn's disease. *Quart Med* 1971; 40: 187–209.
65. Ponsioen C.Y., Lam K., van Milligen de Wit A.W.M. *et al.* Four years experience with short-term stenting in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2403–2407.
66. Porayko M.K., Wiesner R.H., La Russo N.F. *et al.* Patients with asymptomatic primary sclerosing cholangitis frequently have progressive disease. *Gastroenterology* 1990; 98: 1594–1602.
67. Rabinovitz M., Gavalier J.S., Schade R.R. *et al.* Does primary sclerosing cholangitis occurring in association with inflammatory bowel disease differ from that occurring in the absence of inflammatory bowel disease. *Hepatology* 1991; 11: 7–11.
68. Rasmussen H.H., Fallingborg J.F., Mortensen P.B. *et al.* Hepatobiliary dysfunction and primary sclerosing cholangitis in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 604–610.
69. Roozendaal C., de Jong M.A., van den Berg A.P. *et al.* Clinical significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in autoimmune liver diseases. *J Hepatol* 2000; 32: 734–741.
70. Scheuer P.J. Pathologic features and evolution of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 179–183.
71. Schrumpf E., Abdelnoor M., Fausa O. *et al.* Risk factors in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1994; 21: 1061–1066.
72. Schrumpf E., Elgio K., Fausa O. *et al.* Sclerosing cholangitis in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1980; 15: 689–697.
73. Schrumpf E., Fausa O., Kolmannskog F. *et al.* Sclerosing cholangitis in ulcerative colitis. A follow-up study. *Scand Gastro* 1982; 17: 33–39.
74. Shepherd H.A., Selby W.S., Chapman R.W. *et al.* Ulcerative colitis and liver dysfunction. *Quart Med* 1983; 52: 503–513.
75. Shetty K., Rybicki L., Bzezinski A. *et al.* The risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1643–1649.
76. Soto J.A., Barish M.A., Yucel E.K. *et al.* Magnetic resonance cholangiography: comparison with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 1996; 110: 589–597.
77. Stiehl A., Rudolph G., Kloters-Plachky P. *et al.* Development of dominant bile duct stenosis in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. *J Hepatol* 2002; 36: 151–156.
78. Takikawa H. Recent status of primary sclerosing cholangitis in Japan. *J Hepat Bil Panc Surg* 1999; 6(4): 352–355.
79. Takikawa H., Manabe T. Primary sclerosing cholangitis in Japan-analysis of 192 cases. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 32: 134–137.
80. Talwalkar J.A., Angulo P., Johnson C.D. *et al.* Cost-minimization analysis of MRC vs ERCP in patients with biliary disease: its role in primary sclerosing cholangitis (PSC). *Hepatology* 2000; 32: 175 A.
81. Thomas C.H. Ulceration of the colon with a much enlarged fatty liver. *Transactions of the Pathology Society of Philadelphia* 1873; 50: 130–135.
82. Tobias R., Wright J., Kottler R. Primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease in Cape Town 1975–1981. *S Afr Med J* 1983; 63: 229–235.
83. Van Burren H.R., van Hoogstraten H.J.F., Terkivoatan T. *Et al.* High prevalence of autoimmune hepatitis among patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000; 33: 543–558.
84. Van Erpecum K.J., Smits S.J., van de Meeberg P.C. *et al.* Risk of primary sclerosing cholangitis is associated with nonsmoking behavior. *Gastroenterology* 1996; 110: 1503–1506.
85. Vera A., Modelina S., Gunson B. *Et al.* Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis of liver allograft. *Lancet* 2002; 360: 1943–1944.
86. Wee A., Ludwig J. Pericholangitis in chronic ulcerative colitis: primary sclerosing cholangitis of the small bile ducts? *Ann Intern Med* 1985; 102: 581–587.
87. Wells I.P., Wheeler P.G., Laws J.W., Williams R. A new appearance of the common bile duct in sclerosing cholangitis. *Br J Radiol* 1980; 53: 502–504.
88. Wieschanski M., Chait P., Wage J.A. Primary sclerosing cholangitis in 32 children: clinical, laboratory, and radiographic features, with survival analysis. *Hepatology* 1995; 22: 1415–1422.
89. Wiesner R.H., Grambsch P.M., Dickson E.R. *et al.* Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors, and survival analysis. *Hepatology* 1989; 10: 430–436.
90. Wiesner R.H., La Russo N.F. Clinicopathologic features of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1980; 79: 200–206.
91. Wiesner R.H., La Russo N.F., Dozois R.R. *et al.* Peristomal varices after proctocolectomy in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1986; 90: 316–320.