

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения России

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Демко И. В.

Руководитель ординатуры: к.м.н., доцент Мосина В. А.

Реферат на тему:

«Первичный склерозирующий холангит»

Выполнил: Ординатор 2 года обучения

Цупинин А.Е.

Красноярск 2023

Оглавление

Введение.....	3
Этиология и патогенез	3
Классификация.....	3
Диагностические критерии ПСХ.....	4
Лучевая диагностика ПСХ.....	5
Основные клинически значимые фенотипы ПСХ	6
Перекрестные синдромы.....	6
Первичный склерозирующий холангит, ассоциированный с ВЗК (ПСХ-ВЗК).....	7
IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит	7
Лечение первичного склерозирующего холангита	8
Заключение.....	8
Список литературы	8

Введение

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) - хроническое холестатическое заболевание печени неустановленной этиологии, характеризующееся негнойным деструктивным воспалением, облитерирующим фиброзом и сегментарной дилатацией внутри и/или внепеченочных желчных протоков.

Естественное течение ПСХ приводит к развитию вторичного билиарного цирроза печени, портальной гипертензии и печеночной недостаточности, может осложняться холангитами бактериальной этиологии, стеатореей, дефицитом жирорастворимых витаминов, остеопорозом, а также развитием холангио- и гепатоцеллюлярной карциномы (ХК и ГЦК), колоректального рака.

Эпидемиология

ПСХ – редко встречающееся заболевание, которое часто относится к орфанным. Представления об истинной распространенности ПСХ ограничены в связи с многообразием клинических проявлений, длительностью бессимптомного течения. В последние годы во всех странах мира отмечается тенденция к росту заболеваемости ПСХ, что, вероятно, обусловлено растущими возможностями диагностики, в частности широким внедрением магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ). Данные по заболеваемости в странах мира колеблются в пределах от 0 до 1,3 случая на 100 тыс. населения в год, а распространенность – от 0 до 16,2 на 100 тыс. [1]. В Российской Федерации эпидемиологические исследования по распространенности и встречаемости ПСХ до последнего времени не проводились.

Этиология и патогенез

Этиология ПСХ до конца не изучена. Существует целый ряд различных моделей патогенеза и множество предложений по клиническим исследованиям так называемых индивидуальных биологических механизмов развития ПСХ [2]. Доказано значение генетических факторов в этиопатогенезе ПСХ. Выделено несколько гаплотипов генов главного комплекса гистосовместимости, наиболее часто встречающихся при ПСХ [3, 4]. Генетически-фенотипические ассоциации иллюстрируют значимость иммунного ответа в патогенезе ПСХ и его взаимодействия с микробиомом человека. Интерес представляет гипотеза существования субпопуляции долгоживущих Т-лимфоцитов, хранящих информацию о ранее действовавших антигенах. Так называемые клетки памяти, присутствуя и в печени, и в кишечнике пациентов с ПСХ, ассоциированным с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), при стимуляции общими антигенами активируются и обеспечивают вторичный иммунный ответ в более краткие сроки [5, 6].

Классификация

Классификации ПСХ, удовлетворяющей всем правилам создания классификационной системы, до настоящего времени не разработано. Наибольший интерес на сегодняшний день представляет классификация ПСХ, основанная на различии фенотипов. Применительно к ПСХ фенотип характеризуется определенной чертой или совокупностью признаков, определяющих различия между пациентами с ПСХ связанные с клинически значимыми исходами заболевания (клинические проявления, обострения, ответ на терапию, темпы прогрессирования заболевания, смерть или трансплантация печени). Результаты последних генетических и

знаков, определяющих различия между пациентами с ПСХ, связанные с клинически значимыми исходами заболевания (клинические проявления, обострения, ответ на терапию, темпы прогрессирования заболевания, смерть или трансплантация печени). Результаты последних генетических и иммунологических исследований позволили выделить следующие фенотипические формы ПСХ [7]:

1. В зависимости от возраста манифестации ПСХ:
 - a. Дети - чаще аутоиммунный перекрестный синдром
 - b. Молодые - типичное более агрессивное течение

- c. Пожилой и старческий возраст
- 2. По степени вовлеченности желчных протоков
 - a. ПСХ крупных протоков
 - i. ПСХ внепеченочных протоков
 - ii. ПСХ внутривнутрипеченочных протоков
 - iii. Сочетание ПСХ внутри- и внепеченочных протоков
 - iv. ПСХ с доминантной стриктурой
 - b. ПСХ малых протоков
- 3. Относительно ассоциации ПСХ с ВЗК
 - a. Язвенный колит - тотальный колит с мягким течением и вовлечением дистальных отделов тонкой кишки
 - b. Болезнь Крона - более часто при ПСХ малых протоков (характеризуется более благоприятным исходом)
 - c. Неуточненный колит
 - d. Колит без клинических проявлений - диагностируется только при колоноскопии (лучше исходы)
- 4. В зависимости от уровня концентрации в сыворотке крови IgG4
 - a. Нормальный уровень IgG4
 - b. 1-2 нормы - 10% ПСХ, может быть предиктором неблагоприятного исхода
 - c. >2 норм - наиболее вероятно IgG4-СХ

Резюме. В клиническом диагнозе ПСХ целесообразно отражение фенотипа заболевания: ПСХ малых протоков, ПСХ крупных протоков, ПСХ с наличием доминантной стриктуры, ПСХ с признаками АИГ, ПСХ, ассоциированный с ВЗК (ЯК или БК), IgG4-СХ. При формулировании диагноза целесообразно отражать наличие гепатобилиарных и внепеченочных осложнений, ассоциацию с другими иммуноопосредованными заболеваниями.

Диагностические критерии ПСХ

Патогномоничных критериев диагностики ПСХ не существует. Диагноз формулируется на основании совокупности данных анамнеза, клинической картины, повышения сывороточных маркеров холестаза (щелочной фосфатазы - ЩФ, гамма-глутамилтранспептидазы - ГГТП), МРТ-холангиографии и гистологических изменений.

Жалобы и анамнез. Особенностью ПСХ является длительное отсутствие клинической симптоматики. В 50% случаев болезнь, как правило, диагностируется лишь при изменении функциональных проб печени. Следует выделять основные, наиболее часто встречающиеся клинические симптомы ПСХ (абдоминальная боль, желтуха, кожный зуд, расчесы кожи, лихорадка, слабость, потеря массы тела, печеночная недостаточность, асцит, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, бактериальный холангит, бессимптомное течение) [8]. Проявления рецидивирующего синдрома общей интоксикации (лихорадка, ознобы) могут быть обусловлены обострением сопутствующего ВЗК, а также развитием ХК, часто осложняющей течение ПСХ [9].

Биохимические тесты, используемые в диагностике ПСХ. При биохимическом исследовании крови отличительной особенностью ПСХ является повышение активности ЩФ, не зависящее от уровня билирубина, ГГТП. ЩФ может быть единственным индикатором болезни при ее бессимптомном течении. Снижение ЩФ в сыворотке крови во время болезни является предиктором более благоприятного исхода и более длительного срока выживаемости без трансплантации печени, а также связано со снижением риска злокачественных новообразований [10, 11].

Уровень билирубина в сыворотке крови обычно на момент постановки диагноза ПСХ остается в пределах нормы, однако он может быть повышен у пациентов с продвинутыми стадиями заболевания, формированием стриктур, при присоединении холедохолитиаза [12].

Иммунологические тесты в диагностике ПСХ. При ПСХ аутоиммунные антитела выявляются в 97% случаев, однако обладают низкой специфичностью [13]. Чаще выявляются антинуклеарные антитела (ANA), антикардио-липидные антитела, перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (pANCA) [14]. Для установления диагноза ПСХ скрининг антител не требуется.

Морфологические изменения при ПСХ. Многообразие морфологических изменений при ПСХ обусловлено неравномерностью поражения желчных протоков и служит препятствием для широкого использования биопсии печени (БП). Применение БП наиболее оправдано в случае ПСХ малых протоков, при подозрении на аутоиммунный перекрестный синдром (ПС) ПСХ/аутоиммунного гепатита (АИГ), а также в диагностике IgG4-СХ. Морфологическое исследование выявляет, наряду с признаками холестаза, перидуктальный фиброз с образованием фиброзных колец по типу луковичной шелухи, сдавление просвета протока до полной облитерации, пролиферацию желчных протоков или дуктопению, холангиоэктазы, десквамацию эпителиальных клеток протоков, инфильтрацию вокруг протоков лимфогистиоцитарными элементами, полиморфноядерными нейтрофилами, причем плотность портальной инфильтрации невелика, особенно в сравнении с АИГ или ПБХ. При поражении крупных желчных протоков изменения в мелких протоках печени могут отсутствовать. Классическая картина фиброза желчных протоков по типу луковой шелухи выявляется в среднем только у 10% больных [15].

Резюме. Клиническая картина ПСХ отличается чрезвычайной вариабельностью. Особенностью ПСХ является длительное отсутствие клинической симптоматики в 50% случаев, в 5% случаев диагноз ПСХ устанавливается на стадии цирроза печени.

При биохимическом исследовании крови отличительной особенностью ПСХ является повышение активности ЩФ, не зависящее от уровня билирубина.

Аутоиммунные антитела обладают низкой специфичностью. Для установления диагноза ПСХ скрининг антител не требуется.

Проведение БП оправдано в случае ПСХ мелких протоков, при подозрении на аутоиммунный перекрестный синдром ПСХ/АИГ, IgG4-СХ.

Лучевая диагностика ПСХ

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является первым, но не основным методом в ряду инструментальных методов диагностики ПСХ. В силу невозможности получения полного изображения протоков на всех уровнях, а также из-за своей субъективности метод не может рекомендоваться в качестве основного [16].

Магнитно-резонансная холангиопанкреатография. При вовлечении в процесс общего желчного и печеночного протоков определяется расширение по типу дивертикулообразных выпячиваний, с неровными контурами, деформацией, с множественными зонами сужения. МРХПГ является «золотым стандартом» диагностики ПСХ [17, 18]. По данным метаанализа, проведенного M. Dave и соавт., чувствительность и специфичность МРХПГ в диагностике в ПСХ составляют 86 и 94% соответственно [19].

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), в отличие от МРХПГ, не является методом выбора для диагностики ПСХ. Тем не менее МСКТ с контрастированием служит одним из способов дифференциальной диагностики ПСХ и опухолевого поражения желчных протоков (в первую очередь - опухоли Клацкина).

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) рассматривается как дополнительный уточняющий метод диагностики в тех случаях, когда по результатам МРХПГ и БП невозможно точно установить диагноз либо когда их выполнение противопоказано [20].

Резюме. Комплекс различных инвазивных и неинвазивных методов лучевой диагностики у больных с ПСХ позволяют получить достоверную информацию о состоянии желчных протоков,

что в последующем имеет большое значение для выбора оптимальной тактики терапевтического и хирургического лечения.

УЗИ является первым в ряду инструментальных методов диагностики ПСХ, однако не может быть основным.

МРХПГ - основной метод лучевой диагностики ПСХ, который позволяет получить изображение желчных протоков неизвизивным способом.

ЭРХПГ - метод диагностики в тех случаях, когда по результатам МРХПГ и БП невозможно точно установить диагноз либо когда их выполнение противопоказано.

Для дифференциальной диагностики ПСХ и других поражений желчных протоков рекомендуется выполнение внутривидеоскопической биопсии.

Основные клинически значимые фенотипы ПСХ

ПСХ со стриктурами желчных протоков. Среди вариантов ПСХ, клиническая картина которых определяется наличием стриктур желчных протоков, выделяют

- ПСХ со стриктурами крупных протоков (ПСХкрп) - классическая форма:
- ПСХ внепеченочных протоков:
- ПСХ внутрипеченочных протоков;
- сочетание ПСХ внутри- и внепеченочных протоков;
- ПСХ с доминантной стриктурой (более тяжелый прогноз, при этом чаще встречается ХГК).
- ПСХ малых протоков (ПСХмпр).

ПСХ со стриктурами крупных протоков. Классическая, наиболее часто встречающаяся форма ПСХкрп характеризуется наличием сегментарных стриктур с проксимальной дилатацией, четкообразными расширениями желчных протоков при холангиографии. Для классической формы ПСХ характерны преобладание мужчин (3:2), средний возраст (30-40 лет), наличие холестаза. В 60-80% случаев Фиксируется сочетание с ВЗК. Доминантная стриктура наиболее часто описывается как стриктура менее 1,5 мм для общего желчного протока или 1,0 мм - для печеночного протока в 2 см от бифуркации, развивается приблизительно в 50% случаев ПСХ. Ряд исследований указывают на более неблагоприятный прогноз ПСХ при наличии доминантной стриктуры [9, 21] определяется высокая частота выявления ХК [22, 23].

ПСХ со стриктурами малых протоков диагностируется в тех случаях, когда клинические, биохимические и ги-стологические изменения явно указывают на наличие ПСХ, при отсутствии холангиографических изменений. ПСХмпр отличается от ПСХкрп более мягким течением и многими авторами расценивается как фенотипически обусловленная версия классической формы ПСХ. Естественное течение этой формы характеризуется более благоприятным прогнозом, менее частой трансформацией в ХК, более высокой продолжительностью жизни без трансплантации [24, 25]. На сегодняшний день нет окончательной ясности, является ли ПСХмпр ранней стадией ПСХкрп. более мягким вариантом течения болезни или отдельным заболеванием [8, 23]

Резюме. ПСХкрп - часто встречающаяся классическая форма ПСХ. Для ПСХкрп характерен более неблагоприятный прогноз при наличии доминантной стриктуры, при этом чаще встречается ХК.

Вариант ПСХмпр диагностируется в тех случаях, когда клинические, биохимические и гистологические изменения явно указывают на наличие ПСХ, при отсутствии холангиографических изменений.

Перекрестные синдромы

Перекрестный синдром - ПСХ с признаками АИГ.

АИГ и ПСХ рассматриваются как самостоятельные заболевания печени. Номенклатура и диагностические критерии для сочетаний аутоиммунных заболеваний печени не стандартизированы. При этом наличие такого сочетания, как АИГ/ПСХ, общепризнано. В качестве критериев «ПСХ с признаками АИГ» рекомендуют следующие: уровень аланинаминотрансферазы в 5 раз выше верхней границы нормы (ВГН); IgG сыворотки крови, превышающие ВГН в 2 раза; ANA, ASMA в диагностическом титре; морфологические критерии: некрозы, розеткообразование, порталь-ное или перипортальное воспаление [8].

В отдельную группу выделяют аутоиммунный ПС ПСХ мелких протоков с АИГ (ПСХмпр/АИГ). Среди больных с ПС ПСХ/АИГ ПСХмпр встречается наиболее часто.

Резюме. Номенклатура сочетания АИГ и ПСХ не стандартизирована. В клинической практике следует пользоваться термином «первичный склерозирующий холангит с признаками аутоиммунного гепатита».

В клинической практике рекомендуется выполнение

БП всем пациентам с типичной холангиографической картиной ПСХ и с повышением активности аминотрансфераз ≥ 5 ВГН.

Выполнение МРХПГ показано пациентам с АИГ, в особенности с дебютом до 25 лет, при наличии клинико-лабораторных признаков холестаза.

Диагноз АИГ/ПСХ рекомендуется устанавливать при наличии типичной холангиографической или гистологической (перидуктулярный концентрический фиброз) картины ПСХ и перипортальном гепатите с высокой некрвоспалительной активностью в биоптате.

Первичный склерозирующий холангит, ассоциированный с ВЗК (ПСХ-ВЗК)

ПСХ-ВЗК - особый фенотип, дополняющий ранее определенные фенотипы.

Всем больным ПСХ без признаков ВЗК рекомендуется проводить илеоколоноскопию для исключения асимптомного/малосимптомного варианта ВЗК с биопсией.

При установленном сочетании ПСХ-ВЗК, особенно с наличием ретроградного илеита, а также в отсутствие поражения прямой кишки, всем больным рекомендуется проведение илеоколоноскопии для уточнения активности воспаления в кишке.

Сочетание ПСХ с ВЗК, особенно с ЯК, значительно повышает риск развития КРР. Таким больным рекомендуется регулярное проведение тотальной колоноскопии ежегодно или 1 раз в 2 года с биопсией из любых визуально подозрительных на неоплазию участков.

Всем пациентам с ВЗК, у которых имеются отклонения биохимических печеночных показателей, особенно ЩФ и ГГТП, рекомендуется проведение МРПХГ для исключения ПСХ.

Больные ПСХ-ВЗК ведутся по правилам ведения больных с ВЗК. Рекомендуется применение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) у взрослых больных ПСХ в дозах от 13 до 20 мг/кг в сутки.

IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит

IgG4-CX - особая форма склерозирующего холангита, характеризующаяся повышением сывороточного уровня IgG4, инфильтрацией IgG4-позитивными плазматическими клетками стенок желчных протоков в сочетании с фибротическими изменениями в них, а также положительным ответом на терапию кортикостероидами [26]

По клиническим проявлениям течение IgG4-CX и ПСХ практически неразличимо [27].

Для IgG4-CX характерно повышение концентрации IgG4 сыворотки крови свыше 135 мг/дл. Однако показатель не является строго специфичным [28, 29].

Резюме. Рекомендуется устанавливать диагноз IgG4-СХ при сочетании биохимических, радиологических и гистологических признаков, среди которых повышенный уровень IgG4 в сыворотке крови, внутри- и внепеченочные билиарные стриктуры при МР-холангиографии, мультифокальные IgG4-лимфоплазматические инфильтрации, склерозирующий фиброз желчных протоков.

Лечение первичного склерозирующего холангита

В настоящее время отсутствует какой-либо лекарственный препарат, способный существенно изменить течение и прогноз ПСХ.

Взгляды на эффективность УДХК не однозначны. Рандомизированные исследования высоких доз УДХК показали тенденцию в улучшении биохимических показателей, но дальнейшее повышение дозы не только не влияло на исход заболевания, но и вызывало серьезные побочные эффекты.

Рассматривая вопросы применения У ДХК в практической медицине, ряд авторов, в частности J.H. Tabibian и K.D. Lindor [30], рекомендуют применение УДХК в средних дозах, а при снижении щелочной фосфатазы до 1.5 нормы - отмену препарата.

Антибактериальная терапия представляется одним из перспективных методов терапии [СХ]. Однако долгосрочное применение антибиотиков может быть связано с рядом побочных эффектов.

Перспективным является исследование эффективности и безопасности альтернативных методов воздействия на кишечную микробиоту, таких как пребиотики, пробиотики или трансплантация фекальной микробиоты. Четкие критерии необходимости назначения иммуносупрессивной терапии при ПСХ с признаками АИГ отсутствуют. В соответствии с рядом рекомендаций при ПСХ, сопровождающемся повышением уровней аминотрансфераз более чем в пять раз от ВГН и повышением уровня IgG сыворотки крови в два раза, рекомендуется назначение иммуносупрессивной терапии. Доказательная база для этой терапии отсутствует. В клинической практике вопрос об инициации иммуносупрессивной терапии при ПСХ с признаками АИГ следует решать с учетом возможных осложнений, регулярно оценивать ответ на лечение, а также рассматривать щадящие стероидные средства для пациентов, нуждающихся в длительной терапии

Заключение

Клинический полиморфизм ПСХ, тяжелый прогноз и недостаточная изученность вызывают огромный интерес к проблемам диагностики и лечения. Выделение клинически отличающихся фенотипов ПСХ, таких как ПСХ-ВЗК, ПСХмпр, IgG4-СХ, АИГ с признаками ПСХ и др., имеет несомненное клиническое значение. Являются ли эти фенотипы отражением различий в генотипе, патогенетических механизмах, приводящих к сходным клиническим проявлениям, или это просто вариации одного и того же заболевания, остается неясным.

Терапевтические подходы, ориентированные в первую очередь на терапию УДХК и иммуносупрессию, не доказали своей эффективности. Вероятно, сложность и клиническая гетерогенность этого заболевания обуславливают отрицательные результаты клинических испытаний, и только новые идеи и подходы к ПСХ смогут сдвинуть эту тенденцию. В направлении решения проблемы ПСХ разрабатывается таргетная «целевая терапия», означающая набор терапевтических стратегий, направленных на ингибирование либо изменение определенных молекул или межмолекулярных взаимодействий, занимающих ключевые позиции в патогенезе ПСХ.

Ведется поиск новых фармакологических подходов к лечению ПСХ, перспектив их развития с точки зрения терапевта, а также возможности наиболее рационального хирургического лечения.

Список литературы

1. Molodecky NA, Kareemi H, Parab R, et al. Incidence of primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2011;53(5):1590-9. doi: 10.1002/hep.24247

2. Williamson KD, Chapman RW. New Therapeutic Strategies for Primary Sclerosing Cholangitis. *Semin Liver Dis.* 2016;36(1):5-14. doi:10.1055/s-0035-1571274
3. Karlsen TH, Franke A, Melum E, Kaser A, Hov JR, Balschun T, Lie BA, Bergquist A, Schramm C, Weismüller TJ, et al. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* 2010 Mar; 138(3): 1102-11. doi: 10.1053/j.gastro.2009.11.046
4. Melum E, Franke A, Schramm C, Weismüller TJ, Gotthardt DN, Offer FA, Juran BD, Laerdahl JK, Labi V, Björnsson E, et al. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis identifies two non-HLA susceptibility loci. *Nat Genet.* 2011;43:17-9. doi:10.1038/ng.728
5. Grant AJ, Lalor PF, Salmi M, Jalkanen S, Adams DH. Homing of mucosal lymphocytes to the liver in the pathogenesis of hepatic complications of inflammatory bowel disease. *Lancet.* 2002;359(9301):150-7. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07374-9
6. Seidel D, Eickmeier I, Kühl AA, Hamann A, Loddenkemper C, Schott E. CD8 T cells primed in the gut-associated lymphoid tissue induce immune-mediated cholangitis in mice. *Hepatology.* 2014;59(2):601-11. doi: 10.1002/hep.26702
7. Sarkar S, Bowns CL. PSC: multiple phenotypes, multiple approaches. *Clin Liver Dis.* 2016;20(1):67-77. doi: 10.1016/j.cld.2015.08.005
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009;51:237-67. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009
9. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Schneider B, Gores GJ; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2010 Feb;51(2):660-78. doi: 10.1002/hep.23294
9. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Schneider B, Gores GJ; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2010 Feb;51(2):660-78. doi: 10.1002/hep.23294
10. Al Mamari S, Djordjevic J, Halliday JS, Chapman RW. Improvement of serum alkaline phosphatase to 1.5 upper limit of normal predicts better outcome and reduced risk of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2013;58:329-34. doi: 10.1016/j.jhep.2012.10.013
11. Hilscher M, Enders FB, Carey EJ, Lindor KD, Tabibian JH. Alkaline phosphatase normalization is a biomarker of improved survival in primary sclerosing cholangitis. *Ann Hepatol.* 2016;15(2):246-53.
12. Steele IL, Levy C, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis—approach to diagnosis. *Med Gen Med.* 2007;9:20. PMID: PMC1994832.
13. Hov JR, Boberg KM, Karlsen TH. Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol.* 2008;14(24):3781-91. doi:10.3748/wjg.14.3781
14. Angulo P, Peter JB, Gershwin ME, DeSotel CK, Shoenfeld Y, Ahmed AE, Lindor KD. Serum autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2000;32:182-7. doi: 10.1016/s0168-8278(00)80061-6
15. Ludwig J, Colina F, Poterucha JJ. Granulomas in primary sclerosing cholangitis. *Liver.* 1995;15:307-12. doi: 10.1111/j. 1600-0676.1995.tb00690.x
16. Anders BM, Anesa M, Trygve H, Roald FH, Odd HG, Mette V. Ultrasound and point shear wave elastography in livers of patients with primary sclerosing cholangitis. *Ultrasound Med Biol.* 2016;42(9):2146-55. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.04.016
17. Aabakken L, Karlsen TH, Albert J, Arvanitakis M, et al. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the

- Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *J Hepatol*. 2017 Jun;66(6): 1265-81. doi: 10.1016/j.jhep.2017.02.013
18. Schramm C, Eaton J, Ringe KI, Venkatesh S, Yamamura J; for the MRI working group of the IPSCSG (2017). Recommendations on the use of magnetic resonance imaging in PSC-A position statement from the International PSC Study Group. *Hepatology*. 2017;66:1675-88. doi:10.1002/hep.29293
19. Dave M, Elmunzer BJ, Dwamena BA, Higgins PDR. Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. *Radiology*. 2010;256(2). doi: 10.1148/radiol.10091953
20. Lindor K, Kowdley K, Harrison E. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2015 Apr 14. doi:10.1038/ajg.2015.112
21. Rudolph G, Gotthardt D, Kloters-Plachky P, et al. Influence of dominant bile duct stenoses and biliary infections on outcome in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2009;51(1):149-55. doi: 10.1148/a-di.10091953
22. Chapman MH, Webster GJ, Bannoo S, et al. Cholangiocarcinoma and dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis: A 25-year single-centre experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24(9):1051-8. doi: 10.1097/meg.Ob013e3283554bbf
23. Björnsson E. Small-duct primary sclerosing cholangitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009;11(1):37-41. doi: 10.1007/11894-009-0006-6
24. Björnsson E, Olsson R, Bergquist A, et al. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2008;134(4):975-80. doi: 10.1053/j-gastro.2008.01.042
25. Björnsson E, Boberg KM, Cullen S, Fleming K, Clausen OP, Fausa O, Schruppf E, Chapman RW. Patients with small duct primary sclerosing cholangitis have a favourable long term prognosis. *Gut*. 2002;51:731-5. doi: 10.1136/gut.51.5.731
26. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, et al.; Second International Symposium on IgG4-Related Disease. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheum*. 2015;67(7):1688-99. doi: 10.1002/art.39132
27. Culver EL, Chapman RW. Systematic review: management options for primary sclerosing cholangitis and its variant forms - IgG4-associated cholangitis and overlap with autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(12):1273-91. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04658.
28. Zhou XP, Liu B, Xu Q, Yang Y, He CX, Zuo YG, Liu YH. Serum levels of immunoglobulins G1 and G4 targeting the non-collagenous 16A domain of BP180 reflect bullous pemphigoid activity and predict bad prognosis. *Dermatology*. 2016;43(2):141-8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04658.
29. Ryu JH, Horie R, Sekiguchi H, Peikert T, Yi ES. Spectrum of Disorders Associated with Elevated Serum IgG4 Levels Encountered in Clinical Practice. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:232960. doi:10.1155/2012/232960
30. Rossi RE, Conte D, Massironi S. Primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease: an update. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28:123-31. doi: 10.1097/meg.0000000000000532
31. Tischendorf JJ, Hecker H, Kruger M, et al. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: a single center study. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:107-14. doi:10.1097/meg.0000000000000532
32. Kashyap R, Safadjou S, Chen R, et al. Living donor and deceased donor liver transplantation for autoimmune and cholestatic liver diseases - an analysis of the UNOS database. *J Gastrointest Surg*. 2010;14:1362-9. doi: 10.1007/11605-010-1256-1

33. Goldberg D, Bittermann T, Makar G. Lack of standardization in exception points for patients with primary sclerosing cholangitis and bacterial cholangitis. *Am J Transplant.* 2012;12:1603-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03969.x
34. De Vries AB, Janse M, Blokzijl H, Weersma RK. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol.* 2015;21:1956-71. do: 10.3748/wjg.v21.6.1956