

ПЕРВИННИЙ СКЛЕРОЗИВНИЙ ХОЛАНГІТ: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ

А.С. Свінціцький, д. мед. н., професор

/Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ/

Первинний склерозивний холангіт (ПСХ) – це хронічне прогресуюче аутоімунне захворювання, що характеризується негнійним деструктивним запаленням, облітерацією внутрішньо- і позапечінкових жовчних проток з можливим розвитком вторинного біліарного цирозу печінки [1, 7, 8, 26, 33].

Епідеміологія

Поширеність ПСХ в середньому становить 2–7 випадків на 100 тис населення, проте в різних країнах вона відрізняється. Так, у Північній Європі захворювання зустрічається у 10 осіб на 100 тис населення, а в Азії – в 10–100 разів рідше. ПСХ частіше розвивається у чоловіків (захворюваність жінок – в 1,5–2 рази менше). Захворювання переважно починається у віці 25–40 років, хоча відомі випадки виникнення ПСХ у дитячому і похилому віці [6, 29].

Етіологія

Етіологія ПСХ остаточно не з'ясована. До можливих етіологічних чинників відносяться [9, 22]:

- портальна бактеріємія;
- портальна ендотоксемія;
- абсорбція кишкових токсинів;
- токсична дія жовчних кислот;
- накопичення та токсичний вплив міді;
- вірусна інфекція: реовіруси 3-го типу, цитомегаловірус, ретровіруси;
- ішемічне ушкодження (закупорка ворітної вени або печінкової артерії);
- генетичні та імунологічні чинники.

ПСХ тісно пов'язаний із запальними захворюваннями кишечника: у 65–85% хворих на ПСХ виявляється неспецифічний виразковий коліт (НВК), однак серед осіб із НВК ПСХ розвивається лише у 2–6% випадків.

Патогенез

На сьогодні існує декілька теорій розвитку захворювання, але жодна з них не може повністю пояснити всі його прояви. Провідну роль у виникненні ПСХ відіграють аутоімунні механізми на фоні генетичної схильності.

Виявлена асоціація ПСХ з гаплотипами HLA (A1, B8, DR2, DR3, DR6, DRw52a). До основних клітин, що беруть участь у пошкодженні жовчних проток, відносяться CD4+ лімфоцити.

Уточнюється роль надмірної продукції в жовчних протоках міжклітинних адгезивних молекул, які опосередковують адгезію лімфоцитів до біліарних структур. Передбачається також участь нейтрофілів у патологічному процесі. В результаті деструктивного запалення за участі фібробластів і порушення колагену розвивається облітеруючий склероз жовчних проток з їх дилатацією [10, 14, 24].

Класифікація

В МКХ 10-го перегляду ПСХ міститься в рубриці K 83.0 – Холангіт.

Клінічна картина

Захворювання починається зазвичай без видимої причини. З'являються скарги на слабкість, свербіж шкіри, жовтяницю, лихоманку, біль у правому підбер'ї. Симптоми захворювання можуть періодично зникати і з'являтися знову. При об'єктивному обстеженні найчастіше виявляються жовтяниця, гепатомегалія, спленомегалія; менш характерні гіперпігментація шкіри і ксантоматоз. Тривалий холестаза ускладнюється розвитком ксантом, остеопорозу, утворенням конкрементів у гепатобіліарній системі [4].

При ПСХ може виникнути стеаторея зі втраченою вітамінів А, D, Е і К. Дефіцит вітаміну А виявляється у 80% випадків при розгорнутій картині ПСХ, D і Е – у 50%.

Перебіг ПСХ – повільно прогресуючий. Швидке погіршення стану хворих зазвичай пов'язане з розвитком ускладнень: бактеріального холангіту, виражених стриктур, конкрементів жовчних проток, холангіокарциноми. На пізніх стадіях хвороби виявляють характерні ознаки цирозу печінки з портальною гіпертензією і печінковою недостатністю: кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу, асцит, печінкова енцефалопатія, бактеріальні інфекції [26].

ПСХ часто поєднується з НВК, рідше – з хворобою Крона, хронічним аутоімунним тиреоїдитом, артритом, сухим кератокон'юнктивітом, склерозивним медіастенітом, ретроперитонеальним фіброзом, васкулітом, синдромом Шегрена [7].

Діагностика

В гемограмі при незначному лейкоцитозі і помірному прискоренні швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) відзначається підвищення в 3 і більше разів порівняно з нормою вмісту лужної фосфатази (ЛФ), гама-глутамілтрансферази (ГГТП), в 2 і більше разів – трансаміназ (АлАТ, АсАТ), жовчних кислот, в 1,5 рази – холестерину. Рівень білірубину крові підвищений, переважно за рахунок кон'югованої фракції. Слід підкреслити, що активність ЛФ та інших маркерів холестаза не залежить від вмісту білірубину в крові. Рівень ЛФ може бути єдиним індикатором ПСХ при його безсимптомному перебігу.

За умов незначного підвищення активності ГГТП і нормальних значень ЛФ доцільно проводити визначення активності лейцинамінорептидази [12].

При імунологічному дослідженні виявляється гіпергамаглобулінемія, особливо домінує підвищення рівня IgM, швидкоминуче підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів.

Визначення органоспецифічних аутоантитіл (АТ) є дуже важливим для діагностики ПСХ. Антинуклеарні АТ та АТ до гладеньких м'язів виявляються у більшості пацієнтів з ПСХ, при цьому характерна відсутність антимітохондріальних АТ (АМА). Наявність АТ проти цитоплазматичних антигенів нейтрофілів (pANCA) є досить надійним маркером ПСХ: вони визначаються у 80% випадків, причому однаково часто – у хворих із супутнім НВК і у пацієнтів без нього [5, 9].

Доволі інформативним інструментальним методом дослідження для підтвердження діагнозу ПСХ є ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ), при якій визначаються стенози внутрішньо- та поза-

печінкових жовчних проток. Цим методом можна виявити характерні для ПСХ зміни:

- дифузні мультифокальні кільцеподібні стриктури жовчних проток, що чергуються з нормальними або мінімально розширеними ділянками;
- короткі веретеноподібні стриктури;
- випинання за типом дивертикулів [15].

У більшості випадків (до 85%) виявляється поєднане ушкодження внутрішньо- і позапечінкових проток, але може зустрічатися також ізольоване ураження лише внутрішньопечінкових (до 20%) і позапечінкових проток (переважно холедоуху). Спостерігаються також зміни в панкреатичних протоках (15%), можливий вторинний зв'язок з холестазом. Залежно від місця стенозування магістральних проток визначається збільшення жовчного міхура [29].

В останні роки експерти Європейської асоціації з вивчення захворювань печінки (EASL) та Американської асоціації з вивчення хвороб печінки (AASLD) у своїх клінічних настановах рекомендують застосування магнітно-резонансної холангіопанкреатографії (МРХПГ) як основного методу для діагностики ПСХ. До її переваг відносяться неінвазивність, висока інформативність щодо оцінки стану печінки та селезінки, розпізнавання збільшених лімфатичних вузлів і виявлення асцити. Чутливість методу становить близько 90%. Одночасне застосування ЕРХПГ і МРХПГ підвищує точність діагностики ПСХ до 97%. Крім того, МРХПГ може застосовуватися, якщо проведення ЕРХПГ протипоказане [16, 20, 36].

За допомогою комп'ютерної томографії визначаються мінімально розширені ділянки жовчних проток.

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів гепатобіліарної системи у хворих з пізніми стадіями ПСХ дозволяє виявляти потовщені стінки жовчних проток, дилатовані та стенозовані їх ділянки, збільшення перигепатичних

лімфатичних вузлів, жовчні конкременти та біліарний сладж, однак чутливість і специфічність УЗД в діагностиці ПСХ – невисокі [5, 9].

Холесцинтиграфія дозволяє визначити стаз жовчі всередині сегментарно розширених жовчних проток шляхом реєстрації у відповідних структурах множинних вогнищ накопичення радіоактивної мітки.

У хворих з ПСХ рекомендовано контрольне проведення колоноскопії (1 раз на 1–2 роки) через високу частоту супутнього НВК, схильність його до без- і малосимптомного перебігу та високий ризик розвитку колоректального раку [21].

Біопсія печінки для діагностики ПСХ застосовується в таких випадках:

- виключення інших причин ураження печінки в складних діагностичних ситуаціях;
- підозра на перехресний синдром;
- визначення стадії захворювання при вирішенні питання щодо методу лікування;
- діагностика внутрішньопечінкової форми ПСХ (ПСХ малих проток) [3].

При морфологічному дослідженні біоптату тканини печінки разом з ознаками холестазу визначається проліферація жовчних проток в одних портальних трактах та їх відсутність – в інших, а також холангіоектази, пошкодження і десквамація епітеліальних клітин проток, інфільтрація навколо проток лімфоцитарними елементами, поліморфноядерними нейтрофілами, предуктальний фіброз з утворенням фіброзних кілець, стиснення просвіту протоки аж до повної облітерації.

Зміни малих внутрішньопечінкових проток на ранніх стадіях представлені проліферацією і набряком в одних портальних трактах і зникненням в інших, часто в поєднанні з фіброзуючим перихолангітом. Пізні стадії захворювання гістологічно характеризуються прогресуванням фіброзних змін, що призводять до трансформації жовчних проток у

сполучнотканинні тяжі. Часто спостерігається некроз гепатоцитів, відкладення міді в печінкових частках [37].

Виділяють 4 гістологічні стадії ПСХ: портальну, перипортальну, септальну і циротичну (табл. 1) [34].

Діагностичні критерії ПСХ [3, 15]:

- типові зміни жовчних проток при холангіографії;
- клінічні ознаки (НВК або хвороба Крона в анамнезі, симптоми холестазу);
- біохімічні ознаки (підвищення рівня ферментів холестазу в 3 рази протягом не менше 6 місяців);
- гістологічні ознаки (фіброзуючий перихолангіт);
- виключення причин вторинного склерозивного холангіту:
 - пухлина жовчних проток (за винятком випадків заздалегідь встановленого діагнозу ПСХ);
 - хірургічне втручання на жовчних протоках;
 - холедохолітіаз;
 - вроджені аномалії жовчовивідних шляхів;
 - холангіопатія при ВІЛ-інфекції;
 - ішемічна стриктура жовчних проток;
 - токсична стриктура жовчних проток внаслідок внутрішньоартеріального введення флюоксурини.

Диференційна діагностика передбачає насамперед виключення хронічного холестазу, пов'язаного з холестатичними формами вірусного, аутоімунного та медикаментозного гепатитів, первинного біліарного цирозу печінки.

При хронічному холангіті спостерігаються біль при пальпації в правому підбер'ї, слабкість, іноді субфебрильна температура тіла, зрідка шкірний свербіж, збільшення розмірів печінки, можливе приєднання симптомів панкреатиту. Визначаються високий лейкоцитоз і прискорена ШОЕ, що не характерно для ПСХ.

Вторинний склерозивний холангіт, який розвивається як наслідок бактеріальної інфекції, найчастіше виникає на фоні механічної перепони відтоку жовчі (камінь, стриктура). При цьому виявляється розширення проксимальніших перепони [11].

Труднощі диференційної діагностики ПСХ і первинного біліарного цирозу (ПБЦ) зумовлені наявністю при обох захворюваннях деструктивного холангіту. Розрізнити їх можна за допомогою кількох критеріїв (табл. 2). Часто

Таблиця 1. Гістологічні стадії первинного склерозивного холангіту (J. Ludwig et al., 1981)

Стадія	Ознаки
Стадія I (портальна)	Портальний гепатит і/або зміни жовчних проток Перипортальне запалення мінімальне або відсутнє Портальні тракти не розширені
Стадія II (перипортальна)	Перипортальний фіброз і/або запалення (некрози можуть бути відсутні) Розширення портальних трактів Другорядні ознаки: набряк і фіброзування портальних трактів; проліферація жовчних проток; фіброзуючий, лімфоцитарний або поліморфний холангіт
Стадія III (септальна)	Септальний фіброз з мастоподібними некрозами або без них Другорядні ознаки: виражені зміни жовчних проток або їх зникнення, ступеневі некрози, відкладення міді
Стадія IV (циротична)	Біліарний цироз Другорядні ознаки: аналогічні стадії III; дрібні жовчні протоки часто відсутні

встановити правильний діагноз вдається лише на підставі дослідження біопатів печінки [7].

Необхідно також проводити диференційний діагноз ПСХ з медикаментозним холестазом. При прийомі лікарських засобів може розвинути гострий медикаментозний холестатичний гепатит (часто з явищами гіперсенсibiliзації), медикаментозний холангіоліт і холангіт з проліферацією дуктул у поєднанні з набряком і запальною інфільтрацією всередині та навколо них. Хронічний медикаментозний холестаза може зберігатися протягом кількох місяців після відміни препаратів.

Дуже тяжко проводити диференційний діагноз ПСХ і холангіокарциноми (ХК), особливо її дифузної склерозивної форми. Слід пам'ятати про те, що ХК може ускладнювати перебіг ПСХ. Підозра на пухлину виникає при значному розширенні жовчної протоки або сегмента з наявністю всередині поліпоподібних мас або при швидкому зростанні в динаміці вираженості та поширеності стриктур [33].

Лікування

Лікування хворих на ПСХ включає дотримання режиму та дієти, фармакотерапію та хірургічне лікування (табл. 3).

При харчуванні пацієнти з ПСХ мають враховувати такі рекомендації:

- за наявності стеатореї обмежують вживання нейтральних жирів до 40 г на добу;
- додатковим джерелом жирів можуть служити тригліцериди із середньою довжиною ланцюга – до 40 г на добу у вигляді емульсії (молочного коктейлю), які добре перетравлюються і всмоктуються як вільні жирні кислоти навіть за відсутності жовчних кислот у кишечнику [12, 13].

Специфічної медикаментозної терапії ПСХ не існує. Лікування хворих спрямоване на зменшення наслідків ускладнень [22, 31].

1. Для боротьби з холестазом можна призначити урсодезоксихолеву кислоту (УДХК). За даними мета-аналізів низькі (8–15 мг/кг на добу) і високі (30 мг/кг на добу) дози УДХК покращували біохімічні показники крові, але не впливали на гістологічне прогресування ПСХ і терміни виживання. Тому, на думку багатьох дослідників та згідно з настановами EASL (2009) і AASLD (2010), необхідно проведення подальших рандомізованих клінічних досліджень та отримання доказової інформації щодо ефективності та безпеки УДХК у хворих з ПСХ [17, 29, 30, 38].

2. Імуносупресанти, комплексоутворюючі сполуки, антифібротичні засоби лише у

Таблиця 2. Диференційно-діагностичні критерії при первинному склерозивному холангіті (ПСХ) та первинному біліарному цирозі (ПБЦ)

Показник	ПСХ	ПБЦ
Стать	Хворіють переважно чоловіки (2:1)	Більшість хворих – жіночої статі (9:1)
Вік	Захворювання розвивається у віці 25–40 років	Захворювання часто розвивається у віці 40–60 років
Клінічні ознаки	Частіше виявляються лихоманка і симптоми бактеріального холангіту	Частіше виявляються гіперпігментація шкіри і ксантоми
Антимітохондріальні антитіла	Відсутні	Наявні
Результати холангіо-панкреатографії	Ураження як внутрішньопечінкових, так і позапечінкових жовчних шляхів	Ураження лише внутрішньопечінкових жовчних шляхів
Зв'язок з хронічними запальними захворюваннями кишечника	У 80–90% випадків супроводжується хронічними запальними захворюваннями кишечника	Такої закономірності не спостерігається

частини хворих зменшують клінічні прояви холестаза (свербіж, жовтяниця) та покращують біохімічні показники стану печінки без достовірного впливу на виживання.

3. Холестирамін (4 г на добу) використовують як препарат першої лінії з метою усунення свербежу, проте не всі пацієнти добре його переносять: найбільш частими причинами відмови від медикаменту є його смак, здуття живота, запори або діарея. При непереносимості холестираміну застосовують рифампі-

цин (300 мг на добу), сертралін (75–100 мг на добу), налтрексон (50 мг на добу) [2].

4. При поєднанні ПСХ з аутоімунним гепатитом до лікування додають глюкокортикостероїди та/або імуносупресанти в дозах, стандартних для терапії аутоімунного гепатиту [19].

5. При розвитку бактеріального холангіту з урахуванням найбільш часто наявних у жовчі мікроорганізмів – ентеробактерій, ентерококів, бактероїдів, клостридій – призначають антибіотики широкого спектра дії (пеніциліни,

Таблиця 3. Загальні положення рекомендацій EASL (2009) і AASLD (2010) з діагностики та лікування первинного склерозивного холангіту [16, 20, 27]

Положення	Рекомендації EASL	Рекомендації AASLD
Холангіопанкреатографія	МРХПГ – метод вибору. За показаннями – ЕРХПГ	МРХПГ – метод вибору. За показаннями – ЕРХПГ
Біопсія печінки у дорослих	Лише у хворих за відсутності патологічних змін на ХПГ або з непропорційно підвищеним рівнем трансаміназ	Лише у хворих за відсутності патологічних змін на ХПГ або з непропорційно підвищеним рівнем трансаміназ
Біопсія печінки у дітей	Рекомендується	Рекомендується
Контрольна колоноскопія	Кожні 1–2 роки при НВК	Кожні 1–2 роки при НВК
Контрольне УЗД	Щорічно	Щорічно
Тривала антибіотикотерапія	Рекомендації відсутні	Рекомендується у хворих з повторними нападами гострого холангіту
Ендоскопічне лікування	Балонна дилатація з або без стентування	Балонна дилатація з або без стентування
Використання УДХК в лікуванні ПСХ	Специфічні рекомендації відсутні	Не рекомендується
Використання УДХК в профілактиці ПСХ	У хворих з тривалоіснуючим НВК та сімейним анамнезом щодо колоректального раку	Не рекомендується
Лікування ПСХ з явищами аутоімунного гепатиту	Рекомендується використання УДХК та імуносупресивних засобів	Рекомендується використання кортикостероїдів та імуносупресивних засобів
Лікування IgG4-асоційованого ПСХ	Рекомендується використання кортикостероїдів і/або азатиоприну	Відсутні рекомендації щодо специфічного лікування
Трансплантація печінки	Метод вибору у пацієнтів з цирозом печінки. Варто проводити при рефрактерному бактеріальному холангіті	Метод вибору у пацієнтів з цирозом печінки. Варто проводити при рефрактерному бактеріальному холангіті

Примітки: ХПГ – холангіопанкреатографія, МРХПГ – магнітно-резонансна холангіопанкреатографія, ЕРХПГ – ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія, УЗД – ультразвукове дослідження, УДХК – урсодезоксихолева кислота, ПСХ – первинний склерозивний холангіт, НВК – неспецифічний виразковий коліт.

цефалоспорино, фторхінолони, макроліди); для ефективного лікування анаеробної інфекції до названих препаратів приєднують метронідазол (1 г на добу).

6. При порушенні всмоктування вітамінів А, Е, К проводиться відповідна замісна терапія.

7. Кальцій (1500 мг на добу) і вітамін D (1000 МО на добу) застосовують для профілактики розвитку остеопорозу [2].

8. Для покращення травлення призначають панкреатичні ферменти.

До хірургічних методів лікування ПСХ відносяться: установка стентів, резекція уражених ділянок жовчних проток, трансплантація печінки. Стентування, балонна дилатація і резекція уражених ділянок проток лише тимчасово зменшують вираженість холестаза, не зупиняючи прогресування захворювання [6, 32].

Пересадка печінки визнана єдиним ефективним методом лікування ПСХ. Показаннями до трансплантації, як правило, є розвиток декомпенсованого цирозу, хоча ризик несприятливого наслідку операції вищий при тяжкому порушенні функції печінки [18].

Ускладнення

За умов типового перебігу можуть розвинути специфічні ускладнення ПСХ: конкременти жовчного міхура і проток, стриктури жовчних проток і рецидивуючий бактеріальний холангіт, ХК, перистомальні варикозно розширені вени.

Холелітіаз спостерігається приблизно у третини хворих на ПСХ. Конкременти за своїм складом можуть бути як холестеринові (до їх утворення призводить хронічний холестаз), так і пігментні (виникають внаслідок рецидивуючої бактеріальної інфекції проток).

За наявності холелітіазу залежно від локалізації конкрементів виконують холецистектомію або ендоскопічну/хірургічну екстракцію. При холестеринових конкрементах у разі наявності протипоказань до їх видалення альтернативним методом є проведення тривалої літолітичної терапії препаратами УДХК [3].

Біліарні стриктури формуються у 15–20% хворих. Найчастішими місцями їх локалізації є злиття правої та лівої печінкових проток, загальні печінкова і жовчна протоки. Зазвичай вони клінічно проявляються епізодом бактеріального холангіту: появою або посиленням жовтяниці, свербіжжю, лихоманкою, болем у правому підбер'ї.

При доброякісному генезі стриктури виконують балонну дилатацію, установку біліарних

стентів і реконструктивні операції на жовчних протоках. Оперативне лікування стриктур показано лише на доциротичних стадіях захворювання через високу операційну летальність серед хворих на цироз. У зв'язку з меншим ризиком виникнення несприятливих наслідків перевага надається ендоскопічній або транспечінковій дилатації проток [15].

ХК розвивається у 5–20% хворих на ПСХ, як правило, на циротичній стадії. Ризик її виникнення не асоційований з віком, статтю та формою ПСХ, проте є вказівки на підвищену вірогідність біліарної малігнізації у хворих з біліарною дисплазією, колоректальним раком, а також у осіб, що палять [23, 25].

Будь-який вид лікування (оперативне, променева і хіміотерапія) ХК є неефективним. На думку багатьох дослідників, ХК – це абсолютне протипоказання до пересадки печінки через 100% неминучість рецидиву [28].

Прогноз

Прогноз при ПСХ несприятливий, особливо при ураженні внутрішньопечінкових жовчних проток. Прогресує холестаз, спостерігаються вторинні загострення холангіту з лихоманкою і формуванням вторинного біліарного цирозу. Захворювання може прогресувати з розвитком цирозу печінки навіть при безсимптомному перебігу. У хворих на ПСХ у поєднанні з НВК ризик розвитку ХК підвищується в 3–4 рази.

Прогностично значущими чинниками є вік, гістологічна стадія ураження печінки, спленомегалія, гепатомегалія, рівень білірубіну, ЛФ, гемоглобіну. Поганий прогноз асоційований також з наявністю запального захворювання кишечника, попередніми абдомінальними операціями і підвищеним рівнем креатиніну.

Тривалість життя пацієнта з часу встановлення діагнозу – здебільшого від 5 до 15 років. Вживаність пацієнтів протягом одного року після пересадки печінки становить 90%, 5 років – 75%. За наявності в анамнезі операцій на жовчних шляхах збільшується частота посттрансплантаційних ускладнень. У 15–20% хворих після трансплантації має місце рецидив ПСХ [1, 5, 27, 35].

Література

1. Авдеев В.Г. Первичный склерозирующий холангит / В.Г. Авдеев // Гепатологический форум. – 2009. – №1. – С. 24–32.
2. Александрова Е.А. Внепеченочные проявления первичного склерозирующего холангита / Е.А. Александрова, Э.З. Бурневич, Е.А. Арион // Лечащий врач. – 2012. – №2. – С. 59–63.
3. Ивашкин В.Т. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста / В.Т. Ивашкин, А.О. Буе-

веров. – М.: ООО «Издат. Дом «М-Вести», 2001. – 102 с.

4. Лазебник Л.Б. Первичный склерозирующий холангит / Л.Б. Лазебник, Л.Ю. Ильченко, В.С. Рыбак // Гепатология. – 2003. – №3. – С. 30–34.
5. Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром / У. Лейшнер; пер. с нем. А. Шептулин. – М.: Анахарсис, 2005. – 176 с.
6. Первичный склерозирующий холангит – современные представления о патогенезе, диагностике, лечении / Е.А. Александрова [и др.] // Терапевт. архив. – 2012. – Т. 84, №8. – С. 86–90.
7. Подымова С.Д. Болезни печени: Руководство для врачей / С.Д. Подымова. – М.: Медицина, 2007. – 705 с.
8. Полунина Т.Е. Первичный склерозирующий холангит / Т.Е. Полунина, И.В. Маев // Мед. помощь. – 2008. – №5. – С. 17–22.
9. Просолов К.А. Первичный склерозирующий холангит: современное состояние проблемы / К.А. Просолов // Здоров'я України. – 2010. – №3. – С. 28–30.
10. Румянцев В.Г. Этиология и патогенез первичного склерозирующего холангита / В.Г. Румянцев, К.П. Нейман, Е.В. Голованова // Гепатология. – 2006. – №1–2. – С. 4–13.
11. Свиницкий А.С. Диагностика та лікування поширених захворювань органів травлення / А.С. Свиницкий. – К.: Медкнига, 2007. – 296 с.
12. Скрипник І.М. Клінічна гепатологія / І.М. Скрипник, Т.В. Мельник, М.М. Потяженко. – Полтава: Дивосвіт, 2007. – 424 с.
13. Шалаева И.В. Первичный склерозирующий холангит / И.В. Шалаева // Новости медицины и фармации. – 2011. – №390. – С. 25–26.
14. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук. / Ш. Шерлок, Дж. Дули / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. – 864 с.
15. Широкова Е.Н. Первичный склерозирующий холангит: этиология, диагноз, прогноз и лечение / Е.Н. Широкова // Клин. персп. гастроэнтерол., гепатол. – 2003. – №1. – С. 2–8.
16. AASLD guidelines: diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis (PSC) / R.W. Chapman [et al.] // Hepatology. – 2010. – Vol. 51. – P. 660–678.
17. Bile acids for primary sclerosing cholangitis [Текст] / G. Poropat [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2011. – №1. – CD003626.
18. Bjoro K. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis / K. Bjoro, E. Schrupf // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 40. – P. 570–577.
19. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome / A. Floreani [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 100. – P. 1516–1522.
20. EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases // J. Hepatol. – 2009. – Vol. 51. – P. 237–267.
21. Gotthardt D. Primary sclerosing cholangitis: diagnostic and therapeutic problems / D. Gotthardt, F. Chahoud, P. Sauer // Dig. Dis. – 2011. – Vol. 29 (Suppl. 1). – P. 41–45.
22. Gupta A. Primary sclerosing cholangitis: etiopathogenesis and clinical management / A. Gupta, C.L. Bowlus // Front. Biosci. – 2012. – Vol. 4. – P. 1683–1705.
23. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis / M.M. Claessen [et al.] // J. Hepatol. – 2009. – Vol. 50. – P. 158–164.
24. Hirschfield G.M. Pathogenesis of cholestatic liver disease and therapeutic approaches /

- G.M. Hirschfield, E.J. Heathcote, E.E. Gershwin // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 139. – P. 1481–1496.
25. Jesudian A.B. Screening and diagnosis of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis / A.B. Jesudian, I.M. Jacobson // *Rev. Gastroenterol. Disord.* – 2009. – Vol. 9. – E41–47.
26. Karlsen T.H. Primary sclerosing cholangitis / T.H. Karlsen, E. Schrumpf, K.M. Boberg // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 24. – P. 655–666.
27. Karlsen T.H. Update on primary sclerosing cholangitis / T.H. Karlsen, E. Schrumpf, K.M. Boberg // *Dig. Liver Dis.* – 2010. – Vol. 42. – P. 390–400.
28. Malhi H. The modern diagnosis and therapy of cholangiocarcinoma / H. Malhi, G.J. Gores // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 23. – P. 1287–1296.
29. Mendes F. Primary sclerosing cholangitis: overview and update / F. Mendes, K.D. Lindor // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 7. – P. 611–619.
30. Meta-analysis: ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis / C.K. Triantos [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 34. – P. 901–910.
31. Michaels A. The medical management of primary sclerosing cholangitis / A. Michaels, C. Levy // *Medscape J. Med.* – 2008. – Vol. 10. – P. 61.
32. Michaels A. Endoscopic and surgical management of primary sclerosing cholangitis / A. Michaels, C. Levy // *Medscape J. Med.* – 2008. – Vol. 10. – P. 242.
33. Milkiewicz P. Primary sclerosing cholangitis / P. Milkiewicz, E. Wunsch // *Recent Results Cancer Res.* – 2011. – Vol. 185. – P. 117–133.
34. Morphologic features of chronic hepatitis associated with primary sclerosing cholangitis and chronic ulcerative colitis / J. Ludwig [et al.] // *Hepatology*. – 1981. – Vol. 1. – P. 632–640.
35. Ponsioen C.Y. Recent insights in primary sclerosing cholangitis / C.Y. Ponsioen // *J. Dig. Dis.* – 2012. – Vol. 13. – P. 337–341.
36. Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography / M. Dave [et al.] // *Radiology*. – 2010. – Vol. 256. – P. 387–396.
37. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis / E. Bjornsson [et al.] // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 134. – P. 975–980.
38. Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of randomized controlled trials / J. Shi [et al.] // *Hepatol. Res.* – 2009. – Vol. 39. – P. 865–873.