

Эндоскопия при первичном склерозирующем холангите: клинические рекомендации Европейского общества желудочно-кишечной эндоскопии и Европейской ассоциации по изучению печени[†]

European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)
и European Association for the Study of the Liver (EASL)*

Настоящие рекомендации соответствуют официальной позиции Европейского общества желудочно-кишечной эндоскопии (ESGE) и Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) относительно места эндоскопии в диагностике и ведении первичного склерозирующего холангита (ПСХ). Оценка обоснованности рекомендаций и уровня доказательности данных, на которые они опираются, соответствуют системе GRADE.

Основные рекомендации ESGE и EASL

1. Первоочередным методом диагностики ПСХ является магнитно-резонансная холангиография (МРХГ). Она имеет преимущества по сравнению с эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией (ЭРХПГ).
Уровень доказательности данных средний, рекомендация строго обоснованная.
2. ЭРХПГ показана в тех случаях, когда МРХГ и биопсия дали нечеткие или противоречивые данные, не устранившие подозрения на ПСХ. Принимая решение относительно ЭРХПГ, следует взвесить соотношение ее преимуществ для диагностики и выбора терапевтической тактики и связанных с ней рисков.
Уровень доказательности данных низкий, рекомендация слабо обоснованная.
6. При установленном диагнозе ПСХ терапевтической ЭРХПГ должна предшествовать МРХГ.
Уровень доказательности данных низкий, рекомендация слабо обоснованная.
7. Сочетание при ПСХ эндоскопического терапевтического вмешательства с диагностическим (щеточной или эндобилиарной биопсией значительных сужений желчных протоков, выявленных при МРХГ), по-видимому, повышает эффективность эндоскопической терапии.
Уровень доказательности данных низкий, рекомендация строго обоснованная.
9. Рекомендуется в каждом конкретном случае взвесить ожидаемое благоприятное действие папиллотомии и сфинктерэктомии и риск осложнений.
Уровень доказательности данных средний, рекомендация строго обоснованная.
В частности, папиллотомия и сфинктерэктомия показаны после затрудненной канюляции.
Уровень доказательности данных низкий, рекомендация строго обоснованная.
Папиллотомия и сфинктерэктомия особенно показаны после затрудненной канюляции дуоденального сосочка.
Уровень доказательности данных низкий, рекомендация строго обоснованная.
16. Перед ЭРХПГ больным ПСХ с профилактической целью обязательно назначают антибиотики.
Уровень доказательности данных низкий, рекомендация строго обоснованная.

Получено 14 февраля 2017 г.; принято в печать 14 февраля 2017 г.

[†] Настоящие рекомендации подготовлены EASL и ESGE и одновременно опубликованы в «Journal of Hepatology» и «Journal of Endoscopy».

Группа подготовки рекомендаций: председатели Lars Aabakken (ESGE), Tom H. Karlsen (EASL); члены: Jorg Albert, Marianna Arvanitakis, Olivier Chazouilleres, Jean-Marc Dumonceau, Martti Farkkila, Peter Fickert, Gideon M. Hirschfield, Andrea Laghi, Marco Marzoni, Michael Fernandez, Stephen P. Pereira, Jurgen Pohl, Jan-Werner Poley, Cyriel Y. Ponsioen, Christoph Schramm, Fredrik Swahn, Andrea Tringali, Cesare Hassan.

* Автор, ответственный за переписку. Адрес: European Association for the Study of the Liver (EASL), The EASL Building – The Home of European Hepatology, 7 Rue Daubin, 1203 Geneva, Switzerland. Tel.: +41 (0) 22 807 03 60; fax: +41 (0) 22 328 07 24.

E-mail: easloffice@easloffice.eu

Сокращения: 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; EASL — Европейская ассоциация по изучению печени; ECCO — Европейская организация исследований болезни Крона и колита; ESGE — Европейское общество желудочно-кишечной эндоскопии; FISH — флуоресцентная гибридизация *in situ*; ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; ГГТ — γ -глутамилтрансфераза; КРР — колоректальный рак; МРХГ — магнитно-резонансная холангиография; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства; ОР — относительный риск; ОШ — отношение шансов; ПСХ — первичный склерозирующий холангит; ПЭП — постЭРХПГ-панкреатит; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; СОЗ — стандартизованное отношение заболеваемости; ХК — холангиокарцинома; ЩФ — щелочная фосфатаза; ЭРХПГ — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография.

17. При нарастающем холестазе, похудении, повышении уровня СА19-9 в сыворотке и/или появлении нового либо прогрессирующего стеноза, особенно в сочетании с увеличивающимся объемным образованием, следует исключить холангиокарциному (ХК). Уровень доказательности данных средний, рекомендация строго обоснованная.
19. При подозрении на ХК необходима щеточная или эндолюбулярная биопсия желчного протока для подтверждения этого диагноза и установления стадии ХК. Уровень доказательности данных высокий, рекомендация строго обоснованная.

© 2017 Georg Thieme Verlag KG Stuttgart — New York and European Association for the Study of the Liver.

Введение

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) — хроническое заболевание желчных протоков, распространенность которого в разных регионах Европы колеблется от 1 до 16 случаев на 100 000 населения. У больных язвенным колитом его распространенность выше (1–5 %) [1]. МРТ печени выявляет у больных язвенным колитом характерные для ПСХ изменения в 4 раза чаще, чем они диагностируются клинически [2]. У мужчин ПСХ встречается чаще (они составляют 60–70 % больных). В большинстве случаев ПСХ сочетается с панколитом при частом преобладании поражения правой части толстой кишки [3–5]. Ведение больных с сопутствующим язвенному колиту ПСХ особенно сложно из-за высокого и непредсказуемого риска злокачественных новообразований желчных путей и толстой кишки.

Диагностика ПСХ опирается на комплекс клинических, лабораторных, визуальных и гистологических находок. Обследование всеми упомянутыми методами обязательно при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) с измененными биохимическими показателями функции печени, особенно с повышенным уровнем щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ -глутамилтрансферазы (ГГТ) или необъяснимым повышением уровня холестатических ферментов без ВЗК. Предложенный алгоритм диагностики ПСХ представлен в предыдущих рекомендациях EASL [6], поэтому здесь рассматриваются только вопросы использования эндоскопии при ПСХ.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) играет важную роль в диагностике и лечении ПСХ благодаря высокой точности, прогностической ценности, возможности получения материала для гистологического и цитологического исследований и проведения терапевтических вмешательств. Однако ЭРХПГ занимает определенное место в алгоритме диагностики наряду с менее инвазивными и неинвазивными визуализирующими и биохимическими методами. В частности, при повсеместном внедрении в практику магнитно-резонансной холангиографии (МРХГ) показания к ЭРХПГ ограничиваются случаями, когда другими методами уточнить диагноз не удастся, требуется эндоскопическая биопсия или эндоскопическое терапевтическое вмешательство.

Цель настоящих рекомендаций, опирающихся на исследования доказательного уровня и согласованные экспертные мнения и одобренных ESGE и EASL, — предоставление информации относительно использования ЭРХПГ и колоноскопии в клинической практике с максимальной эффективностью и минимальным риском осложнений.

Методы

ESGE и EASL сформировали для разработки рекомендаций группы представителей от каждого из этих научных обществ. В процессе разработки рекомендации обсуждались на совещаниях совместной комиссии и в онлайн-дискуссиях с января по апрель 2015 г. и в июле 2016 г. Перечень основных вопросов, подготовленных координационной группой комиссии, представлен в разд. «Дополнительные материалы». В базах данных PubMed/MEDLINE и Cochrane Library был выполнен поиск публикаций, связанных с диагностикой и наблюдением при ВЗК, сопутствующих ПСХ, как минимум по терминам «primary sclerosing cholangitis» и «endoscopy» и «colonoscopy». Первичный отбор статей проводился по заголовкам, далее их текст анализировался полностью и не содержащие значимой информации статьи отбраковывались. В обзор также не включались статьи, посвященные ПСХ в трансплантате печени. По каждому из основных вопросов создавались таблицы данных, отражающие уровень их доказательности согласно системе оценки уровня доказательности и обоснованности рекомендаций GRADE [7]. Предварительные варианты рекомендаций представлялись членам комиссии для обсуждения и голосования на пленарных заседаниях в ноябре 2015 г.

В мае 2016 г. рукопись, подготовленная Lars Aabakken и Tom H. Karlsen, была разослана всем членам комиссии, а после просмотра и согласования представлена на экспертную оценку комиссией в целом. Рецензированная рукопись, одобренная всеми авторами и руководящими советами ESGE и EASL, направлена для публикации в «Endoscopy» и «Journal of Hepatology».

Эндоскопия в диагностике и наблюдении при ПСХ

Диагностика ПСХ

Рекомендации ESGE и EASL

1. МРХГ в диагностике ПСХ имеет преимущества перед ЭРХПГ и должна применяться в первую очередь. Уровень доказательности данных средний, рекомендация строго обоснованная.

Прежде ЭРХПГ считалась эталоном диагностики ПСХ, но сейчас для подтверждения диагноза этого заболе-

Клинические рекомендации

вания рекомендуется использовать в первую очередь МРХГ — неинвазивное визуализирующее исследование, сравнимое с ЭРХПГ по точности (исключение составляют ранняя стадия ПСХ, ограниченного внутрипеченочными желчными протоками, и редкие случаи, в которых МРХГ противопоказана) [8–12]. По данным метаанализа, в котором как эталон сравнения применяли ЭРХПГ, МРХГ в диагностике ПСХ оказалась высокочувствительна и высокоспецифична (0,86 и 0,94 соответственно) [13]. Сравнение двух моделей выбора решений при предполагаемом диагнозе ПСХ [14] показало, что экономически эффективнее начинать обследование с МРХГ и прибегать к ЭРХПГ только при неясных результатах МРХГ [14, 15].

Типичная дуктографическая картина ПСХ описана ниже, но для ряда других заболеваний желчных протоков характерны те же особенности (табл. 1), поэтому точный диагноз ПСХ только по ним, без дополнительных клинических и биохимических данных, невозможен [16].

Следует отметить, что МРХГ недостаточно четко визуализирует общий желчный проток и периферические разветвления внутрипеченочных желчных протоков [10, 12]. По данным 1 исследования, балльная оценка на основании трехмерной МРХГ позволяла прогнозировать прогрессирование изменений желчных протоков, но в этом исследовании ЭРХПГ в качестве эталона не использовалась [17]. Высокая специфичность МРХГ как диагностического метода в сочетании с клиническими и биохимическими данными позволяет воздержаться от ЭРХПГ, если не требуется биопсия желчных протоков или эндоскопическое терапевтическое вмешательство [13, 18].

Рекомендации ESGE и EASL

- ЭРХПГ может быть показана, если при устойчивом подозрении на ПСХ данные МРХГ и биопсии неоднозначны или противоречивы. Применение ЭРХПГ оправдано, если ее преимущества как диагностического и терапевтического метода превосходят связанные с ней опасности. Уровень доказательности данных низкий, рекомендация слабо обоснованная.

Показана ли ЭРХПГ при нормальной картине МРХГ, зависит от того, насколько обоснован предположительный клинический диагноз ПСХ и в какой степени подтверждение диагноза путем ЭРХПГ может повлиять на терапевтическую тактику и прогноз. Метаанализ [13] показал, что ЭРХПГ необходима, если клинические данные в высокой или умеренной степени свидетельствуют в пользу диагноза ПСХ, а картина МРХГ нормальная. Однако упомянутый метаанализ охватывает только исследования до 2007 г. За последующие годы диагностические возможности МРХГ значительно повысились. Стали доступны визуализация желчных протоков третьего и четвертого порядков и получение трехмерного изображения. Таким образом, вероятность обнаружения патологии при ЭРХПГ у больных с нормальной картиной МРХГ существенно снизилась. Подробно клинические, биохимические и гистологические характеристики и исходы случаев ПСХ, в которых ЭРХПГ при нормальной картине МРХГ подтвердила диагноз, до сих пор не анализировались, что делает

Таблица 1. Классификация вторичного склерозирующего холангита и состояний, холангиографическая картина которых сходна с таковой ПСХ

Инфекция	Бактериальный или паразитарный холангит Рецидивирующий гнойный холангит
Иммунодефицитные состояния, сопровождающиеся холангитом инфекционной природы	Врожденный иммунодефицит Приобретенный иммунодефицит (например, ВИЧ-инфекция) Комбинированные иммунодефициты Ангиоиммунобластная лимфаденопатия
Механические и/или токсические повреждения	Желчнокаменная болезнь с камнями желчных протоков Хирургическая травма желчных протоков Лекарственный склерозирующий холангит
Ишемия	Травма сосудов Артериальная недостаточность трансплантата печени Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
Другие заболевания панкреатобилиарной системы	Муковисцидоз Склерозирующий холангит критических состояний ABCB4-ассоциированная холангиопатия Хронический панкреатит
Системные воспалительные заболевания	IgG4-ассоциированные системные заболевания Гиперэозинофильный синдром Саркоидоз Реакция «трансплантат против хозяина»
Состояния, которые могут дать сходную с ПСХ холангиографическую картину	Гистиоцитоз из клеток Лангерганса Системный мастоцитоз Болезнь Кароли Врожденный фиброз печени Другие аномалии дуктальной пластинки Лимфома Ходжкина Железистый пролиферативный холангит Злокачественные новообразования и/или их метастазы Амилоидоз Отторжение трансплантата печени

преимущества ЭРХПГ в подобной ситуации предположительными. Если МРХГ высокого качества недоступна или дала неоднозначные результаты, целесообразно направить больного в специализированный центр, где осуществима МРХГ более высокого качества как первый этап [19] и последующая биопсия печени. Если оба исследования не подтверждают и не исключают диагноз ПСХ, при веских подозрениях на него показана ЭРХПГ, преимущества которой состоят в введении контрастного вещества под давлением за счет баллонной окклюзии и несколько лучшей визуализации внепеченочных желчных протоков.

Дуктографические критерии ПСХ

Первые дуктографические критерии диагноза ПСХ при ЭРХПГ опубликовали в 1984 г. Li-Yeng и Goldberg [20]. Типичная картина ПСХ включала небольшую неровность контуров протоков и локальное сужение с предстенотическим расширением (I тип), нитевидные сужения, чередующиеся с нормальным диаметром или легким расширением протоков (II тип), множественные

Таблица 2. Амстердамская классификация холангиографических изменений при ПСХ [23]

Тип	Внутрипеченочные	Внепеченочные
0	Отсутствие видимых изменений	Отсутствие видимых изменений
I	Множественные изменения диаметра; минимальное расширение	Легкая неровность контуров; сужений нет
II	Множественные сужения, мешковидные расширения, уменьшение ветвления	Сегментарные сужения
III	Разветвления желчных протоков в значительной мере «обрублены»; несмотря на адекватное давление наполнения, контрастированы только центральные ветви	Сужения почти по всей длине протока
IV	—	Чрезвычайная неровность границ с дивертикулоподобными выпячиваниями

стриктуры с мешковидными расширениями (III тип) и характерное для далеко зашедшего ПСХ резкое сужение, препятствующее контрастированию периферических протоков (IV тип). Позднее классификацию критериев модифицировали Majojie et al. [21] и Ponsioen et al. [22, 23]. Классификация Ponsioen et al. продемонстрировала надежность и корреляцию с прогнозом (табл. 2) [23]. Другой тип классификации опирается на оценку степени, протяженности и распространенности стриктур, степени расширения желчных протоков и распределение патологических изменений [24].

Специфичных исключительно для ПСХ дуктографических критериев не описано. Находки следует интерпретировать в контексте демографических и клинических характеристик больного. Учитывая многочисленные причины вторичного склерозирующего холангита, во многих случаях желательна консультация группы специалистов в области заболеваний желчных протоков (табл. 3) [25].

Необычные холангиографические изменения

Иногда при ПСХ обнаруживаются кистозные расширения желчных протоков, имитирующие болезнь Кароли [10]. Следует также отметить, что за ПСХ могут быть ошибочно приняты веретенообразные и мелкие кистозные расширения внутрипеченочных желчных протоков, в основном периферических, при врожденном фиброзе печени и аутосомно-рецессивном поликистозе почек [11].

Дифференциального диагноза с ПСХ требует особый холангиографический фенотип взрослых форм дефицита белка MDR3 (аномалий гена *ABCB4*), который характеризуется единичными или множественными крупными веретенообразными расширениями внутрипеченочных желчных путей с явными стенозами или без них [12, 26]. Эту генетическую аномалию следует иметь в виду при особой отягощенности семейного анамнеза желчнокаменной болезнью, предшествующей холецистэктомии в возрасте до 40 лет и сопутствующем внутрипеченочном холестазе беременных. Ее диагноз подтверждается генотипированием *ABCB4*.

Таблица 3. Характерные холангиографические черты ПСХ и других заболеваний желчных протоков

Заболевание	Основные холангиографические характеристики
ПСХ	Многочисленные сужения внутри- и внепеченочных желчных протоков («нитка бус»), легкое расширение желчных протоков, дивертикулоподобные выпячивания, картина «дерева с обрубленными ветками» в хронической стадии заболевания
Восходящий холангит	Множественные сужения внутрипеченочных желчных протоков, камни, абсцессы желчных протоков
Ишемический холангит	Сужения проксимальных внутрипеченочных желчных протоков, некрозы внутрипеченочных желчных протоков, билиомы, абсцессы, желчные цилиндры
Холангит вследствие химического ожога желчных путей	Локальное сужение желчных протоков с неровностью их стенок
СПИД-ассоциированный холангит	Сужение дистальной части общего желчного протока, папиллит, некалькулезный холецистит
IgG4-ассоциированный холангит	Множественные сужения центральных желчных протоков, утолщение стенок протоков при наличии видимого просвета, изменения поджелудочной железы, соответствующие аутоиммунному панкреатиту
Портальная билиопатия	Неровности центральных и внепеченочных желчных протоков

Рекомендации ESGE и EASL

3. Широкое использование каких-либо эндоскопических методов, кроме ЭРХПГ (например, эндоскопического УЗИ, в т. ч. интрадуктального, холангиоскопии, конфокальной эндомикроскопии), в целях диагностики ПСХ не показано. Уровень доказательности данных низкий, рекомендация слабо обоснованная.

Роль в диагностике ПСХ иных, кроме ЭРХПГ, эндоскопических методов, например щеточной биопсии для цитологического исследования, биопсии протоков, холангиоскопии или конфокальной лазерной эндомикроскопии, не установлена. В отдельных случаях при подозрении на поражение внепеченочных желчных протоков и неопределенности данных МРХГ, эндоскопическое УЗИ, в т. ч. интрадуктальное, и эластография давали дополнительную информацию о стенозах общего желчного протока, толщине его стенки и стадии фиброза печени [27–30].

ЭРХПГ у больных с установленным диагнозом ПСХ

Рекомендации ESGE и EASL

4. Как доминирующий при ЭРХПГ определяется стеноз общего желчного протока при его диаметре $\leq 1,5$ мм и/или печеночного протока при его диаметре ≤ 1 мм на протяжении 2 см в области слияния. Уровень доказательности данных низкий, рекомендация слабо обоснованная.

Клинические рекомендации

Оценить клиническую значимость стеноза желчного протока трудно. Термины «доминирующий стеноз», «главный стеноз» возникли на раннем этапе применения эндоскопии при ПСХ [31]. Поначалу их относили к стенозам общего желчного протока и области слияния правого и левого печеночных протоков, т. е. внепеченочным проявлениям ПСХ, которые находили более клинически значимыми, чем стенозы внутрипеченочных протоков [31, 32]. Более точное определение доминирующего стеноза ввел Stiehl et al. в 2002 г. как характеристику его тяжести в эндоскопических исследованиях [33, 34], но этот показатель имеет относительную ценность, т. к. зависит от давления, под которым вводится контрастное вещество. Ряд исследований эндоскопии, выполненных до и после 2002 г., в оценке доминирующего стеноза опирался в основном не на диаметр, а на клиническую значимость стеноза [35, 36]. При определении клинической значимости стеноза и потенциального благоприятного эффекта эндоскопического вмешательства следует исходить не из формальных критериев, а из клинической ситуации в целом.

Доминирующие стенозы могут быть многочисленными. По данным Björnsson et al., это имеет место в 12 % случаев [34].

Следует заметить, что определения доминирующего стеноза применительно к ЭРХПГ неприменимы к МРХГ, т. к. внепеченочные желчные протоки она визуализирует недостаточно [10, 17], а контрастное вещество поступает в протоки иным, нежели при ЭРХПГ, путем — без участия гидростатического давления.

При ЭРХПГ холангиограмма должна быть выполнена при полной окклюзии. Это повышает риск осложнений незначительно, но дает более определенную картину. Может оказаться, что заподозренный по данным МРХГ доминирующий стеноз вообще не является стенозом [37].

Рекомендации ESGE и EASL

5. ЭРХПГ и щеточная и/или эндобилиарная биопсия при установленном диагнозе ПСХ показаны при: 1) наличии или прогрессировании клинически значимых симптомов (желтухи, холангита, зуда); 2) быстром повышении уровня холестатических ферментов; 3) появлении нового или нарастании существующего доминирующего стеноза по данным МРХГ и соответствующих им клинических находках. Уровень доказательности данных низкий, рекомендация слабо обоснованная.

Больным с установленным диагнозом ПСХ ЭРХПГ показана при изменении клинической картины, лабораторных показателей и данных визуализирующих исследований. Цель ЭРХПГ в подобных случаях — оценить вероятность дисплазии эпителия желчных протоков как фактора риска холангиокарциномы (ХК) и идентифицировать стенозы, поддающиеся эндоскопическому вмешательству.

1. Клинические события.

На ранней стадии ПСХ доминирующий стеноз обычно бессимптомен. Обострение желтухи, не связанной с печеночной недостаточностью, эпизоды лихорадки и озноба,

свидетельствующие о холангите, или усиление зуда являются показаниями к ЭРХПГ с целью устранить доминирующий стеноз и к щеточной биопсии для исключения рака [8, 38]. Тщательное обследование показано также при усилении боли в правом верхнем квадранте живота, слабости и похудении.

2. Лабораторные показатели.

Сами по себе лабораторные показатели не обладают достаточной для оценки прогрессирования ПСХ чувствительностью и специфичностью [38], но быстрое нарастание уровня билирубина и/или холестатических ферментов (ЩФ, ГГТ) в сыворотке служит показанием к ЭРХПГ, особенно при клинически значимом внепеченочном или на уровне ворот печени стенозе, выявленном при МРХГ. Повышение уровня СА19-9 в сыворотке у больных ПСХ малочувствительно (14 %). Его положительная прогностическая ценность (67 %) недостаточна для диагностики ХК [36, 38, 39] и отбора пациентов, которым показана ЭРХПГ.

3. Нарастание или возникновение клинически значимых стенозов по данным МРХГ.

Нарастание расширения внутри- или внепеченочных протоков по данным визуализирующих исследований (УЗИ или МРХГ) служит показанием к ЭРХПГ [6]. Рекомендуется тщательное исследование вновь возникших доминирующих стенозов, т. к. в подобных случаях велика вероятность ХК.

На ХК указывают непропорционально тяжелый относительно остальных стенозов, сопутствующие дефекты наполнения протока, выраженное предстенотическое расширение (диаметр общего желчного протока ≥ 2 см, внутрипеченочных левого и правого печеночного протоков ≥ 1 см, других внутрипеченочных протоков ≥ 5 мм) [40]. И наоборот, согласно 25-летнему опыту, в отсутствие доминирующих стенозов ХК маловероятна [41]. При аномальной цитологической картине (наличии клеток с чертами опухолевых, анеуплоидии), если немедленная трансплантация печени не сочтена показанной, требуется пристальное наблюдение с регулярным цитологическим контролем путем ЭРХПГ.

Проспективное исследование [42] в течение 20 лет продемонстрировало целесообразность терапевтического ЭРХПГ-вмешательства при доминирующем стенозе. При неоднократных терапевтических вмешательствах у 171 больного ПСХ 5-летняя выживаемость без необходимости трансплантации печени составила 81 %, 10-летняя — 52 %. Частота ХК в этой группе больных с доминирующими стенозами — 6 %.

Рекомендации ESGE и EASL

6. При установленном диагнозе ПСХ терапевтической ЭРХПГ должна предшествовать МРХГ. Уровень доказательности данных низкий, рекомендация слабо обоснованная.

МРХГ полезна для подтверждения показаний к ЭРХПГ и исключения очаговых паренхиматозных изменений. Она помогает выполняющему ЭРХПГ врачу сориентироваться по визуальной картине, чтобы минимизировать

риск осложнений. По данным ретроспективного исследования одной клиники, точность МРХГ в диагностике ХК, осложнившей ПСХ, равна 76 % [40]. Больным с установленным диагнозом ПСХ показана контрольная МРХГ с обязательным документированием результатов [13, 43].

Рекомендации ESGE и EASL

7. При ПСХ с предполагаемыми клинически значимыми стенозами по данным МРХГ показано эндоскопическое вмешательство, обычно приносящее облегчение. Терапевтическая ЭРХПГ должна сопровождаться щеточной или эндолюбулярной биопсией.

Уровень доказательности данных низкий, рекомендация строго обоснованная.

Опубликованные серии случаев эндоскопических терапевтических вмешательств при ПСХ представлены в табл. 4. Сравнительных исследований исходов при эндоскопической терапии доминирующего стеноза и без нее среди них нет. По опубликованным данным, эндоскопическое расширение доминирующего стеноза на короткое время облегчает симптомы холестаза и улучшает биохимические показатели, а также увеличивает продолжительность периода до необходимости трансплантации печени по сравнению с прогнозированным по модели клинического риска Мейо. Публикации мелких серий случаев свидетельствуют о том же [32, 47–50].

Сомнения вызывает следующее:

1. Модель клинического риска Мейо не предназначена для оценки риска, связанного с доминирующим стенозом. Точнее говоря, многим больным терапевтическая ЭРХПГ была выполнена в связи с гипербилирубинемией. Уровень билирубина является одним из показателей, из которых складывается оценка по шкале Мейо, а он после эндоскопического вмешательства в большинстве случаев снижается. Следовательно, исходная оценка риска по этой шкале не определяет устойчивого состояния.
2. Биохимические показатели холестаза при ПСХ как с доминирующим стенозом, так и без него подвержены спонтанным колебаниям. Björnsson et al. сообщили об изменениях уровня ЩФ и билирубина в сыворотке относительно исходного на протяжении 12 мес. после ЭРХПГ у 125 больных ПСХ, которым не проводили эндоскопического расширения доминирующего стеноза. Авторы заключили, что «если бы этим больным было выполнено расширение или стентирование, падение уровня билирубина и уменьшение клинических проявлений отнесли бы за счет эндоскопического вмешательства» [34]. Тем не менее в этом исследовании снижение уровня общего билирубина после ЭРХПГ относительно исходного не было статистически значимым, тогда как в исследованиях, представленных в табл. 4, снижение после расширения или стентирования статистически значимо. Неясно, однако, по каким соображениям одних больных вели консервативно, а у других проводили эндоскопические вмешательства.

Большинство представленных в табл. 4 исследований имеет и другие ограничения. Они ретроспективны, не-

свободны от искажений отбора и включают результаты эндоскопического расширения доминирующего стеноза со стентированием и без него, а также результаты у больных, которым после эндоскопического вмешательства начата терапия урсодезоксихолевой кислотой.

Главным аргументом в пользу эндоскопического вмешательства служит то, что в ситуации, когда нет иного выбора, кроме трансплантации печени, ожидаемые преимущества перевешивают риск осложнений. При значительном ($\leq 20\%$) нарастании холестаза расширение доминирующего стеноза обычно приводит к ослаблению зуда и боли, уменьшению проявлений холангита и желтухи, в поздней стадии заболевания — только к некоторому стиханию холангита.

Наконец, при циррозе эндоскопическое вмешательство облегчения не приносит. По данным Ahrendt et al., за год после эндоскопического и/или чрескожного расширения стеноза ни у 1 из 10 больных с циррозом и исходным уровнем билирубина 5 мг/дл и менее он не снизился [51]. Описан случай смерти больного с далеко зашедшим ПСХ и циррозом после эндоскопической баллонной дилатации доминирующего стеноза [46]. Быстрое усиление холестаза после диагностической ЭРХПГ наблюдалось у 7 из 8 больных с гистологической картиной далеко зашедшего ПСХ (III или IV стадией по Людвику) и только у 1 из 7 — с более ранними гистологическими стадиями (I или II по Людвику) [52].

Баллонная дилатация или стентирование

Рекомендации ESGE и EASL

8. Какое вмешательство, стентирование или баллонная дилатация, более целесообразно, в каждом конкретном случае решает выполняющий ЭРХПГ врач.
- Уровень доказательности данных низкий, рекомендация слабо обоснованная.

Результаты отдельных серий случаев ПСХ, в которых выполнялось эндоскопическое расширение доминирующих стенозов, суммированы в табл. 4. Следует отметить, что: 1) в большинстве случаев применена баллонная дилатация, стентирование проведено немногим больным; 2) о значительном увеличении промежутка времени до необходимости трансплантации печени по сравнению с прогнозированным по модели Мейо сообщается только в случаях баллонной дилатации; 3) частота перфорации при стентировании была выше, чем при баллонной дилатации.

Только в 1 исследовании сравниваются результаты расширения доминирующего стеноза при ПСХ путем баллонной дилатации самой по себе и в сочетании со стентированием (34 и 37 случаев соответственно) [46]. В первых 34 случаях вмешательство выполнялось исключительно эндоскопически, в 23 (62 %) из вторых 37 — чрескожно в связи с недоступностью доминирующего стеноза для эндоскопического вмешательства или неудачей его попытки. У больных обеих групп произошло одинаковое снижение уровня сывороточного билирубина, но расширение со стентированием потребовало большего числа процедур (5,0 vs 2,1) и чаще сопровождалось осложнениями (54 vs 15 % случаев). В числе осложнений перфорация желчного

Клинические рекомендации

Таблица 4. Избранные публикации серий случаев эндоскопического устранения доминирующего стеноза при ПСХ

Первый автор, год [ссылка]	Тип исследования	Число больных	Вмешательство	Оцениваемые показатели	Результаты
Расширение ± стентирование					
Gotthardt, 2010 [42] (продолжение исследования Stiehl, 2002 [33])	Проспективное	96 (ЩФ > 2 × ВГН)	Баллонная дилатация (8 мм для общего желчного протока, 6–8 мм для внутрипеченочных протоков), + правого печеночных протоков), + стентирование у 5 больных с тяжелым холестазом и бактериальным холангитом	Уменьшение холестаза в ближайший период Продолжительность периода до необходимости трансплантации печени Осложнения	Значительное снижение среднего уровня билирубина через 2 нед. (на 56 %) Ослабление симптомов и увеличение продолжительности периода до необходимости трансплантации печени Сравнение с прогнозом по модели Mayo не приводится (5- и 10-летний периоды до необходимости трансплантации печени в 81 и 52 % случаев) Общая частота осложнений 3,8 %
Gluck, 2008 [35]	Ретроспективное	84 больных с клиническими проявлениями	Баллонная дилатация у 70 %, стентирование у 51 %	Продолжительность периода до необходимости трансплантации печени	Доля больных, не нуждавшихся в трансплантации, через 3 и 4 года выше, чем прогнозируемая по модели Mayo ($p < 0,05$), через 1 и 2 года такая же Нежелательные события при 21 терапевтической ЭРХПГ (в 7,2 % из 291 процедуры, у 25 % больных)
Stiehl, 2002 [33]	Проспективное	52 (ЩФ > 2 × ВГН)	Баллонная дилатация (8 мм для общего желчного протока, 6–8 мм для внутрипеченочных протоков и левого печеночных протоков), + стентирование у 5 больных с тяжелым холестазом и бактериальным холангитом	Уровень билирубина и печеночных ферментов через 2 нед. после расширения Выраженность симптомов Продолжительность периода до необходимости трансплантации печени	Значительное снижение уровня билирубина и печеночных ферментов через 2 нед. Уменьшение желтухи у 24 из 24 больных и зуд у 12 из 13 больных Увеличение продолжительности периода до необходимости трансплантации печени по сравнению с прогнозируемым по модели Mayo 1992 г. ($p < 0,0001$)
Baluyut, 2001 [44]	Ретроспективное	56 больных с клиническими проявлениями и 7 — без них	Баллонная дилатация (4–12 мм, 61 процедура) 1 раз в год со стентированием (33 процедуры), если наблюдение не показало значительного рентгенологического улучшения	Продолжительность периода до необходимости трансплантации Частота осложнений	Продолжительность периода до необходимости трансплантации больше, чем прогнозируемая по модели Mayo 1999 г. ($p = 0,027$) частота осложнений 12 %
Стентирование					
Ponsioen, 1999 [36]	Ретроспективное	32 больных с клиническими проявлениями, которым успешно выполнено стентирование доминирующего стеноза	Стентирование на 1 нед. стентом калибра 10 Fr без баллонной дилатации	2-месячное клиническое и биохимическое улучшение, актуарная кривая отсутствия необходимости в повторном вмешательстве	Ослабление симптомов в 83 % случаев Значительное снижение уровня билирубина и холестатических ферментов (исходно уровень конъюгированного билирубина был повышен в 44 % случаев) Отсутствие необходимости в повторном вмешательстве в ближайшие 3 года у 60 % больных (по данным актуарного анализа)
van Milligen de Wit, 1996 [45]	Ретроспективное	25 больных с клиническими проявлениями или нарастающими биохимическими показателями холестаза	Стентирование с медианной продолжительностью 3 мес. (+ баллонная дилатация 8 мм у 3 больных)	Изменение выраженности симптомов и биохимических показателей за 6 мес. после стентирования	Ослабление симптомов в 76 % случаев Значительное снижение уровня билирубина и холестатических ферментов (исходно уровень билирубина был повышен в 52 % случаев) 32 эпизода холангита и/или желтухи вследствие закупорки стента
Дилатация vs дилатация + стентирование					
Kaya, 2001 [46]	Ретроспективное	71 больной с клиническими проявлениями	Баллонная дилатация 4–8 мм ($n = 34$) vs баллонная дилатация с 3–4-месячным стентированием ($n = 37$) Вмешательство путем чрескожного транспепатического билиарного дренирования в 23 из 37 случаев со стентированием и ни в 1 из 34 случаев исключительно баллонной дилатации	Динамика биохимических показателей за 24 мес. после вмешательства	Биохимические показатели улучшились при обеих стратегиях; температура тела нормализовалась только у больных, которым стентирование не проводилось. Преимущество дополнительного стентирования не выявлено Частота осложнений была выше при дополнении баллонной дилатации стентированием ($p = 0,001$) Частота осложнений при вмешательстве путем чрескожного интрагепатического билиарного дренирования выше, чем при вмешательстве путем ЭРХПГ ($p < 0,001$) (многофакторный анализ не проводился)

ВГН — верхняя граница нормы.

протока у 7 (10 %) больных, 5 из которых выполнено стентирование. Сделать заключение из упомянутых результатов трудно, т. к. стентирование в 62 % случаев проводилось чрескожно, а баллонная дилатация — только эндоскопически, стентирование выполнялось при более тяжелых стенозах и длительное (в среднем 3 мес.) пребывание стентов в протоках повышало риск их закупорки и обострения холангита. В настоящее время стандартом является кратковременное стентирование (см. рекомендацию 13).

Европейское многоцентровое сравнительное исследование баллонной дилатации и кратковременного стентирования DILSTENT было преждевременно прервано после планового анализа промежуточных результатов, т. к. не выявило разницы в эффективности при значительно большей частоте неблагоприятных событий после стентирования (С.У. Ponsioen, личное сообщение).

Роль сфинктеротомии

Рекомендации ESGE и EASL

9. Решение относительно билиарной папиллотомии и сфинктеротомии требует в каждом отдельном случае взвешенной оценки ожидаемого благоприятного эффекта и риска осложнений.

Уровень доказательности данных средний, рекомендация строго обоснованная.

Билиарная папиллотомия и сфинктеротомия особенно показаны после затрудненной канюляции.

Уровень доказательности данных низкий, рекомендация строго обоснованная.

В одних исследованиях сфинктеротомию выполняли как обязательную часть эндоскопического расширения доминирующего стеноза [46], в других — только при определенных показаниях (например, необходимости извлечь камень или затруднении при введении стента). Например, в 1 исследовании из 32 случаев стентирования доминирующего стеноза при ПСХ сфинктеротомия была выполнена в 12 (38 %) случаях [36], тогда как в другом — в 63 % из 63 случаев расширения доминирующего стеноза со стентированием или без него [44].

В целом билиарная сфинктеротомия как рутинный компонент процедуры стентирования не рекомендуется, т. к., по данным рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [53], она сопряжена с дополнительным риском. Однако она показана больным, у которых канюляция была затрудненной, т. к. им часто требуются неоднократные вмешательства. Многие эндоскописты предпочитают во избежание восходящего холангита проводить небольшую сфинктеротомию при ПСХ.

Применительно к ПСХ билиарная сфинктеротомия является, по данным 2 ретроспективных исследований, независимым фактором риска осложнений в ранний послеоперационный период (отношение шансов [ОШ] 4,7 и 5,0) [54, 55], в то время как при последующих ЭРХПГ она играет защитную роль [54]. В связи с этим опытные эндоскописты выполняют ее больным, у которых канюляция сопровождалась затруднениями и, скорее всего, в будущем потребуется повторять ЭРХПГ.

Баллонная дилатация

Рекомендации ESGE и EASL

10. Для дилатации следует выбирать баллон максимального калибра, который допускает диаметр стеноза.

Уровень доказательности данных низкий, рекомендация слабо обоснованная.

11. Повторная дилатация при рецидиве доминирующего стеноза показана, если: 1) он рассматривается как причина рецидива клинических проявлений (холангита, зуда) или значительного нарастания холестаза; 2) предшествующие дилатации сопровождалась заметным улучшением.

Уровень доказательности данных очень низкий, рекомендация слабо обоснованная.

Сравнительных исследований, позволяющих рекомендовать оптимальную схему дилатации и наиболее подходящий диаметр баллона для расширения доминирующего стеноза, не опубликовано. Авторы наиболее крупного проспективного исследования (500 эндоскопических баллонных дилатаций у 96 больных) рекомендуют поэтапную дилатацию общего желчного протока до 8-мм диаметра и печеночных протоков — до 6–8-мм [42]. При выборе диаметра баллона следует принимать во внимание диаметр протока ниже и выше места сужения, чтобы избежать расширения, превышающего этот диаметр. Баллонную дилатацию обычно повторяют с интервалом 1–4 нед. до достижения желаемого диаметра. В среднем для этого требуется 2–3 процедуры [33, 42, 50]. Расширение считают успешно выполненным, если рентгеноскопический контроль подтверждает полное и равномерное расправление баллона в стенозированном сегменте и последующее беспрепятственное прохождение контрастного вещества через расширенный сегмент в двенадцатиперстную кишку [42, 50]. При таком методе дилатации перфорацией стенозированного протока осложнилось 0,2 % процедур (у 1 % больных) [42], тогда как по данным другого исследования, авторы которого использовали баллоны диаметром 4–12 мм, — 3,5 % процедур [42].

Некоторые авторы упоминают о повторной дилатации (обычно нескольких ЭРХПГ) в ходе проспективного наблюдения, но не сообщают, приводили ли они к клиническому и биохимическому улучшению [33, 50].

Стентирование

Рекомендации ESGE и EASL

12. Для стентирования доминирующего стеноза внепеченочных желчных протоков рекомендуется использовать 1 стент калибра 10 Fr, для расширения доминирующего стеноза в области слияния обоих печеночных протоков — 2 стента калибра 7 Fr для левого и правого печеночных протоков (окончательный диаметр при поэтапном стентировании).

Уровень доказательности данных очень низкий, рекомендация слабо обоснованная.

Во всех крупных исследованиях эндоскопического расширения доминирующего стеноза использовались

Клинические рекомендации

пластиковые стенты калибра 7–10 Fr. Данные сравнения использования стентов разного калибра не приводятся. Например, амстердамская группа ориентировалась на использование стента 10 Fr. Если с первой попытки ввести его не удавалось, предварительно на 1 нед. вводили стент 7 Fr или проводили назобилиарную канюляцию [35, 56]. Группа Мейо использовала стенты 7–10 Fr. В каждом конкретном случае выбор делал эндоскопист [46]. Группа исследователей из Индианаполиса калибр стентов не указывает [56]. Обычно при множественных двусторонних доминирующих стенозах использовали 2 стента 7 Fr. У больных с доминирующим стенозом в области слияния обоих печеночных протоков расширяли левый или правый печеночный проток во избежание временной обструкции с противоположной стороны. Как правило, калибр и длину стентов выбирали, исходя из особенностей конфигурации ветвления желчных протоков.

По данным исследований при других заболеваниях, кратковременное (1 мес.) поддержание просвета открытым полиэтиленовые стенты обеспечивают лучше, чем тефлоновые, а длительное — стенты калибра 10 Fr лучше, чем более тонкие (калибр 11,5 Fr длительного поддержания просвета не обеспечивал) [53].

Пока неясно, создает ли какие-либо преимущества при стентировании предварительная баллонная дилатация.

Продолжительность стентирования

Рекомендации ESGE и EASL

13. Стент, введенный для устранения доминирующего стеноза, должен быть через 1–2 нед. удален.
Уровень доказательности данных низкий, рекомендация слабо обоснованная.

Сравнительных исследований разной продолжительности стентирования авторы данных рекомендаций не обнаружили. В настоящее время предпочитается кратковременное стентирование, т. к. при ПСХ стенты быстро закупориваются, а эффективность 1–2-недельного стентирования, по опубликованным данным, не отличается от таковой стандартного 8–12-недельного. В частности, ретроспективное исследование кратковременного (в среднем 11-дневного) стентирования доминирующего стеноза у 32 больных ПСХ с выраженной картиной холестаза показало значительное клиническое и биохимическое улучшение через 2 мес., актуарный анализ — отсутствие необходимости в повторном вмешательстве через 1 и 3 года у 80 и 60 % больных соответственно [36]. Функция стента не нарушилась ни у одного больного, но двум потребовалось его удаление из-за развития водянки желчного пузыря. Та же группа авторов ранее сообщила об аналогичной эффективности 3-месячного стентирования у 25 больных с холестазом, обусловленным доминирующим стенозом, но в 32 случаях стенты пришлось удалить ранее запланированного срока из-за симптомов предполагаемой окклюзии (холангита в 23 случаях и желтухи — в 9) [45].

Все упомянутые исследования посвящены влиянию терапевтической ЭРХПГ на клинические и биохимические

показатели в ближайший после нее период и не содержат рентгенологических данных [36, 45, 46, 56]. Значительной части больных эндоскопическое вмешательство проводили неоднократно. Например, в 2 исследованиях при продолжительном (в среднем 3 мес.) стентировании за 29 и 22 мес. последующего наблюдения медианное число повторных ЭРХПГ на 1 больного составило 3 и 5 [45, 46], тогда как при кратковременном (в среднем 11 дней) частота повторных ЭРХПГ за 1 и 3 года составила 20 и 40 % соответственно [36] (подробности относительно повторных ЭРХПГ не приводятся).

Во многих клиниках стенты у больных ПСХ удаляют во время эзофагогастродуоденоскопии без контрастирования желчных протоков.

Осложнения эндоскопической терапии

Рекомендации ESGE и EASL

14. ЭРХПГ при ПСХ должна выполняться врачом, имеющим опыт в области панкреатобилиарной эндоскопии.
Уровень доказательности данных низкий, рекомендация строго обоснованная.

Ряд исследований посвящен оценке риска осложнений ЭРХПГ при ПСХ (табл. 5) [33, 35, 44, 49, 54, 55, 57–62]. ЭРХПГ у данной группы больных сопряжена с высоким риском осложнений, в частности панкреатита, холангита и образования экстравазатов контрастных препаратов, хотя повышение риска осложнений при ПСХ подтверждают не все авторы [59, 62]. По данным систематического обзора 21 проспективного исследования осложнений ЭРХПГ, проведенной по разным показаниям (16 855 больных), общая частота осложнений составила 6,85 % (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 6,46–7,24 %) [63]. Панкреатит возник у 585 больных (3,47 %; 95% ДИ 3,19–3,75 %). По данным крупного ретроспективного исследования одной клиники [47], охватившего 11 497 процедур, выполненных за 12 лет, общая частота осложнений составила 4 %, частота панкреатита — 3,6 %. По данным многочисленных более мелких исследований, общая частота осложнений ЭРХПГ при ПСХ колеблется от 1,8 до 18,4 % [33, 35, 44, 49, 55, 57–62], что превышает частоту при других заболеваниях [47, 63].

Выполняя ЭРХПГ больному с ПСХ, эндоскопист может столкнуться с ретракцией большого дуоденального сосочка и с необходимостью выполнять процедуру при неудобном для нее положении эндоскопа, обусловленном гипертрофией левой доли печени. Влияние этого фактора на частоту успешной канюляции не изучено. Представленные в когортных исследованиях ПСХ данные о затруднениях канюляции ограничены, частота безуспешности канюляции составляет 0–6 % [33, 36, 41, 49, 50, 57, 62, 64–66]. Кроме того, имеют место искажения отбора, т. к. большинство ретроспективных исследований посвящено результатам эндоскопических терапевтических вмешательств, т. е. исключает анализ случаев, в которых вмешательство не было проведено из-за невозможности канюляции.

Таблица 5. Осложнения проведения ЭРХПГ при ПСХ

Первый автор, год [ссылка] Страна	Тип исследования	Число больных/число ЭРХПГ	Осложнения, % от всех процедур		
			Всего	Панкреатит	Холангит
Lee, 1995 [49] США	Ретроспективное	53/175	13,7	7,0	8,0
van den Hazel, 2000 [57] Нидерланды	Ретроспективное	83/106	9,0	3,0	2,0
Baluyut, 2001 [44] США	Ретроспективное	63/63	1,8	1,26	0,6
Stiehl, 2002 [33] Германия	Ретроспективное	106/ЭРХПГ ежегодно за медианный период 5 лет	9,0	5,2	3,3
Enns, 2003 [58] Канада	Ретроспективное	104 больных	17,0	5,0	7,5
Gluck, 2008 [35] США	Ретроспективное	106/317	7,3	3,8	0,95
Etzel, 2008 [62] США	Ретроспективное	С ПСХ 30/85 С другими заболеваниями 45/70	12,9 8,6	2,4 2,9	5,9 1,4
Bangarulingam, 2009 [59] США	Ретроспективное	С ПСХ 168 больных С другими заболеваниями 981	11,0 8,0	5,0 4,0	3,6 0,2
Alkhatib, 2011 [60] США	Ретроспективное	75/185	8,0	5,0	1,0
Ismail, 2012 [54] Финляндия	Ретроспективное	441/441	9,0	7,0	—
Navaneethan, 2015 [55] США	Ретроспективное	294/697	4,3	1,2	2,4
von Seth. 2015 [61] Швеция	Ретроспективное исследование базы данных национального регистра	С ПСХ 141/141 С другими заболеваниями 8791	18,4 7,3	7,8 3,2	7,1 2,1

Наиболее крупное исследование (Ismail et al. [54]) представляет собой ретроспективный обзор 441 терапевтической ЭРХПГ, выполненной за 3-летний период. Частота успеха при первой попытке канюляции составила 88,2 %. Следует заметить, что 137 (37,8 %) больным предварительно была проведена сфинктеротомия. Для создания доступа в 11,8 % случаев использовалась панкреатическая сфинктеротомия, еще в 2,5 % — сфинктеротомия игольчатым ножом методом «свободной руки». Частота неудач первой попытки канюляции составила 0,5 %. Эти данные показывают, что при ПСХ канюляция вызывает больше затруднений, чем при других заболеваниях.

Панкреатит как осложнение ЭРХПГ

Рекомендации ESGE и EASL

15. Рекомендуется введение непосредственно до или сразу после ЭРХПГ 100 мг диклофенака либо индометацина ректально всем больным, не имеющим противопоказаний к применению этих препаратов, а в случаях с высоким риском постЭРХПГ-панкреатита — еще и профилактическое стентирование панкреатического протока стентом калибра 5 Fr. Уровень доказательности данных высокий, рекомендация строго обоснованная.

Наиболее распространенным и опасным осложнением ЭРХПГ является панкреатит. При ПСХ риск постЭРХПГ-панкреатита (ПЭП) составляет, по разным данным (в зависимости от диагностических критериев), 1–7 % [67]. По данным исследований низкого уровня доказательности, факторы риска ПЭП при ПСХ те же, что и при ЭРХПГ по по-

воду других заболеваний: женский пол (ОШ 2,6; $p = 0,015$) и введение проволоочного проводника в панкреатический проток (ОШ 8,2; $p < 0,01$). Учитывая более высокий риск ПЭП при ЭРХПГ без предварительной сфинктеротомии [54], при ПСХ эндоскопическая папиллотомия оправдана в случаях, когда ЭРХПГ может потребоваться неоднократно, но пока это не подтверждено.

Риск ПЭП повышают продолжительные манипуляции на большом дуоденальном сосочке и выполнение диагностических и лечебных процедур (щеточной биопсии, сфинктеротомии, стентирования и дилатации). Предварительная билиарная или панкреатическая сфинктеротомия сопровождается повышением частоты ПЭП [54], что, возможно, обусловлено затрудненной канюляцией и увеличением продолжительности процедуры. Недавно опубликованный кокрановский сравнительный анализ канюляции с помощью введения контраста и с помощью проволоочного проводника показал, что последняя чаще приводит к успеху и снижает риск ПЭП. Канюляцию с помощью проволоочного проводника следует использовать в первую очередь [68].

Ректальное введение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Согласно пересмотренным в 2014 г. рекомендациям по профилактике ПЭП, всем больным, не имеющим противопоказаний к применению НПВС, следует непосредственно до или сразу после ЭРХПГ вводить ректально 100 мг диклофенака либо индометацина [69]. Эта рекомендация опирается на результаты 6 опубликованных в 2009–2014 гг. метаанализов плацебо-контролируемых исследований по применению НПВС для профилактики ПЭП. Все эти метаанализы показали преимущество профилактики ПЭП, как легкого, так и средне-

Клинические рекомендации

тяжелого и тяжелого, с помощью НПВС. Более поздние метаанализы [70, 71] подтвердили это и продемонстрировали экономическую эффективность профилактического применения НПВС [72]. Данная рекомендация относится и к ЭРХПГ у больных ПСХ.

Стентирование панкреатического протока. Рекомендация ESGE 2014 г. относительно профилактического стентирования панкреатического протока опирается на 1) 3 метаанализа РКИ, продемонстрировавших значительное снижение частоты и тяжести ПЭП при его применении, и 2) исследование, показавшее, что профилактическое стентирование панкреатического протока эффективно только у больных и/или при процедурах с высоким риском ПЭП.

При ЭРХПГ у больных ПСХ факторами риска ПЭП являются предварительная билиарная сфинктеротомия, канюляция желчного протока с помощью введения проводочного проводника в панкреатический, эндоскопическая баллонная сфинктеротомия, панкреатическая сфинктеротомия и наличие более трех из следующих факторов: женский пол, предшествующий панкреатит, молодой возраст, нерасширенные внепеченочные желчные протоки, отсутствие хронического панкреатита, нормальный уровень сывороточного билирубина, продолжительность попыток канюляции более 10 мин, неоднократное введение проводочного проводника в панкреатический проток, панкреатическая инъекция, безуспешная попытка удаления желчных камней, интрадуктальное эндоскопическое УЗИ.

Рекомендации ESGE и EASL

16. Больным ПСХ перед ЭРХПГ следует профилактически назначать антибиотики.
Уровень доказательности данных низкий, рекомендация строго обоснованная.

При ПСХ нередко обнаруживается бактериальный холангит и бактериобилия. По разным данным, риск развития холангита после ЭРХПГ составляет от 0,25 до 8 % [33, 35, 44, 49, 54, 55, 57–62]. Столь широкие пределы колебаний объясняются отчасти неоднородностью критериев диагноза холангита. Антибиотикопрофилактика в этих исследованиях использовалась в разной мере, проводилась разными препаратами и имела разную продолжительность (от приема одной дозы внутрь перед процедурой до недельного курса после нее). Кокрановский метаанализ 9 РКИ, включавших 1573 больных, показал, что антибиотикопрофилактика снижает риск холангита (относительный риск [ОР] 0,54; 95% ДИ 0,33–0,91), сепсиса (ОР 0,35; 95% ДИ 0,11–1,11), бактериемии (ОР 0,50; 95% ДИ 0,33–0,78) и панкреатита (ОР 0,54; 95% ДИ 0,29–1,00). Сделано заключение, что антибиотикопрофилактика снижает частоту бактериемии и, по-видимому, предотвращает холангит и сепсис как осложнения плановой ЭРХПГ [73]. Наша рекомендация совпадает с рекомендацией American Society for Gastrointestinal Endoscopy применять антибиотикопрофилактику при ЭРХПГ, посредством которой не удастся добиться полного дренирования или оно

достигается с трудом, как это имеет место при ПСХ [74]. Во время ЭРХПГ целесообразно брать желчь на бактериологическое исследование, которое поможет выбрать антибиотик для лечения холангита, если он, несмотря на антибиотикопрофилактику, разовьется [75].

ПСХ и холангиокарцинома

Рекомендации ESGE и EASL

17. Холангиокарциному (ХК) у больных ПСХ следует подозревать при любом усилении холестаза, похудении, повышении уровня СА19-9 в сыворотке и/или появлении нового доминирующего стеноза либо нарастании существующего, особенно если одновременно обнаруживается увеличивающееся объемное образование.

Уровень доказательности данных средний, рекомендация строго обоснованная.

18. Повышение уровня СА19-9 свидетельствует в пользу диагноза ХК, но специфичность этого показателя низкая.

Уровень доказательности данных низкий, рекомендация слабо обоснованная.

ПСХ резко (до 10–20 %) повышает риск ХК на протяжении жизни [76, 77], что в 400 раз выше, чем среди населения в целом [78]. ХК является распространенной причиной смерти больных ПСХ [79]. В 27–50 % случаев в зависимости от показаний к ЭРХПГ она обнаруживается в течение 1 года после постановки диагноза ПСХ [41, 78, 80].

ХК при ПСХ следует подозревать во всех случаях быстрого ухудшения биохимических показателей функции печени, нарастания желтухи, похудения, боли в животе. Но все это — проявления далеко зашедшей ХК. Американское обсервационное исследование у 230 больных ПСХ, у 23 из которых обнаружилась ХК, не выявило различий клинической картины ПСХ без ХК и с ХК в ранней стадии [40].

Повышение уровня СА19-9 в сыворотке при ПСХ указывает на развитие ХК. При пороговых уровнях 129 или 100 ед./мл уровень СА19-9 является высокочувствительным (около 81 %) и высокоспецифичным (около 100 %) маркером ХК, но только на относительно поздней ее стадии [81]. Данные других обсервационных исследований резко отличаются от упомянутых выше. Согласно им, у 1/3 больных с высоким уровнем СА19-9 ХК не обнаруживается [82, 83]. По данным недавно опубликованного исследования у 433 больных ПСХ, у 41 из которых имелось злокачественное новообразование желчных протоков, дифференцировка пороговых уровней СА19-9 в зависимости от генотипа FUT2/3 повышает чувствительность этого маркера и уменьшает частоту ложноположительных результатов [84]. Исследование диагностики билиарной дисплазии с помощью ЭРХПГ и щеточной биопсии не подтвердило прогностической ценности уровня сывороточного СА19-9 в отношении билиарной дисплазии и ХК [37].

Пока не определены визуальные характеристики, указывающие на развитие ХК при ПСХ, хотя наличие на МРХГ доминирующего стеноза может свидетельствовать о ней. Однако у 50 % больных как с доминирующим стенозом, так и без него исключить ХК невозможно. Исследование,

охватывавшее 230 больных, продемонстрировало высокую специфичность КТ и МРХГ при низкой (10–32 %) чувствительности [40].

Находки ЭРХПГ, указывающие на ХК

Доминирующие стенозы при ПСХ [42] часты и сами по себе о развитии злокачественного новообразования не свидетельствуют. По данным большого исследования одной клиники, ХК обнаружилась в 6 (6 %) из 95 доминирующих стенозов. В целом вероятность связи доминирующего стеноза с ХК можно оценить приблизительно в 5 %. ХК в большинстве случаев локализуется в области слияния левого и правого печеночных протоков или во внепеченочных желчных протоках, т. е. в местах, доступных для щеточной биопсии. По данным больших серий наблюдений [85], ХК в 50 % случаев локализовалась в области слияния обоих печеночных протоков и в 42 % — в дистальной части желчных путей. Внутривнутрипеченочная ХК составляла только 8 % случаев. Визуализирующие исследования не выявляют никаких особенностей, по которым доброкачественный стеноз при ПСХ можно отличить от ХК. Дифференцировать их невозможно и с помощью ЭРХПГ без дополнительных методов визуализации или биопсии (щеточной с цитологическим исследованием или получения образца для гистологического исследования).

Рекомендации ESGE и EASL

19. Первоначальное исследование при подозрении на ХК у больных ПСХ должно включать щеточную или внутрипеченочную биопсию для подтверждения (или исключения) диагноза ХК и определения ее стадии.

Уровень доказательности данных высокий, рекомендация строго обоснованная.

20. Если при подозрении на ХК цитологическое исследование с обычной окраской не дало однозначного результата, требуется флуоресцентная гибридизация *in situ* или другой аналогичный метод оценки хромосом.

Уровень доказательности данных низкий, рекомендация слабо обоснованная.

21. В отдельных случаях могут прояснить картину такие методы, как холангиоскопия, эндоскопическое УЗИ и зондовая конфокальная лазерная эндомикроскопия.

Уровень доказательности данных низкий, рекомендация слабо обоснованная.

Щеточная биопсия для цитологического исследования

Щеточная биопсия — наиболее распространенный метод получения образца ткани желчного протока для выявления воспаления, дисплазии или ХК у больных ПСХ (табл. 6 и 7). По данным недавнего метаанализа ценности щеточной биопсии как метода диагностики ХК при ПСХ (11 исследований, 747 больных) [95], ее чувствительность 43 % (95% ДИ 35–52 %), специфичность 97 % (95% ДИ 95–98 %), по-

ложительная прогностическая ценность 78,2 % (95% ДИ 63,6–86,7 %) и отрицательная прогностическая ценность 87,2 % (95% ДИ 85,4–89,1 %). Авторы пришли к выводу, что щеточная биопсия желчных протоков — простой и высоко-специфичный метод выявления ХК при ПСХ. Однако невысокая чувствительность препятствует ее применению для выявления ранней стадии ХК у больных ПСХ. По данным недавно опубликованного исследования у 261 больного, впервые направленного на ЭРХПГ для подтверждения диагноза ПСХ и выявления дисплазии желчных протоков путем систематической щеточной биопсии (81 % больных без клинических проявлений), у 43 % пациентов констатирован далеко зашедший ПСХ, у 6,9 % — цитологическая картина указывала на ХК или давала основания подозревать ее [37].

Дополнительное исследование цитологического образца путем флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) повышает, по некоторым данным, чувствительность щеточной биопсии в диагностике ХК при ПСХ [39, 40, 93, 94]. Какой метод исследования цитологического материала (например, FISH, анализ изображения в цифровой форме или проточная цитометрия) является наиболее информативным и каков пороговый уровень маркеров при них достоверен, не установлено, что делает проблематичным метаанализ доступных данных [96]. В силу этого пока как дополнительные при неоднозначной цитологической картине можно рекомендовать только хромосомные исследования [96]. С развитием молекулярно-генетических методов вероятно появление новых маркеров.

Биопсия желчных протоков

Гистологическое исследование биоптатов демонстрирует более высокую чувствительность, специфичность и точность в диагностике ХК, чем цитологическое исследование щеточных биоптатов [96]. Поскольку область, доступная для взятия биоптатов желчных протоков, ограничена, рекомендуется всегда дополнять биопсию с целью гистологического исследования щеточной биопсией для цитологического. По опубликованным данным, чувствительность биопсии протоков с гистологическим исследованием колеблется от 30 до 88 %, специфичность составляет 97–100 % [100]. Чувствительность сочетания щеточной и гистологической биопсии 47–86 %, специфичность 97–100 %. Ретроспективное исследование [100] точности тройного тестирования путем цитологического и гистологического исследований и FISH у больных одной группы и цитологического исследования как единственного метода показало чувствительность самой по себе щеточной биопсии с цитологическим исследованием 42 %, тогда как тройного тестирования — 82 %, в то же время оба варианта продемонстрировали специфичность 100 %, положительную прогностическую ценность 100 % и практически одинаковую отрицательную прогностическую ценность (88 и 87 % соответственно).

Холангиоскопия

Пероральная холангиоскопия — эндоскопический метод непосредственного осмотра внепеченочных желчных

Клинические рекомендации

Таблица 6. Выявление злокачественных новообразований желчных протоков путем цитологического исследования щеточных биоптатов при ПСХ

Первый автор, год [ссылка]	Тип исследования	Вмешательство	Число больных	Оцениваемые показатели	Результаты			
					Чувствительность	Специфичность	ППЦ	ОПЦ
Ponsioen, 1999 [86]	Проспективное	ЭРХПГ с щеточной биопсией доминирующего стеноза	43	Выявление злокачественного новообразования/ХК	60 %	89 %	59 %	89 %
Lindberg, 2002 [87]	Проспективное	Щеточная биопсия стеноза желчного протока + исследование кариотипа путем проточной цитометрии	57	Выявление злокачественного новообразования/ХК	71 %	100 %	НД	НД
Siqueira, 2002 [88]	Ретроспективное	Щеточная биопсия желчных протоков	151	Выявление злокачественного новообразования/ХК	46,4 %	100 %	НД	НД
Lal, 2004 [89]	Ретроспективное	Щеточная биопсия желчных протоков	21	Выявление злокачественного новообразования/ХК	67 %	94 %	НД	НД
Furmanczyk, 2005 [90]	Ретроспективное	Щеточная биопсия желчных протоков	51	Выявление злокачественного новообразования/ХК	62,5 %	100 %	НД	НД
Boberg, 2006 [91]	Проспективное	Щеточная биопсия стенозов желчных протоков	61	Выявление злокачественного новообразования/ХК	100 %	84 %	68 %	100 %
Moff, 2006 [92]	Ретроспективное	Щеточная биопсия желчных протоков	47	Выявление злокачественного новообразования/ХК	50 %	91 %	НД	НД
Moreno Luna, 2006 [93]	Проспективное	Щеточная биопсия стенозов желчных протоков	86 больных ПСХ	Выявление злокачественного новообразования/ХК	18 %	100 %	100 %	83 %
Charatcharoenwitthaya, 2008, [40]	Проспективное	Щеточная биопсия стенозов желчных протоков	230	Выявление злокачественного новообразования/ХК	8 %	100 %	100 %	89 %
Levy, 2008 [39]	Проспективное	Щеточная биопсия стенозов желчных протоков	32 больных ПСХ	Выявление злокачественного новообразования/ХК	7 %	100 %	НД	НД
Nahme, 2012 [94].	Ретроспективное	Щеточная биопсия желчных протоков	102	Выявление дисплазии и ХК	46 %	88 %	86 %	52 %

НД — нет данных; ОПЦ — отрицательная прогностическая ценность; ППЦ — положительная прогностическая ценность.

Таблица 7. Выявление злокачественных новообразований желчных протоков при ПСХ путем щеточной биопсии: метаанализы и обзоры

Первый автор, год [ссылка]	Тип исследования	Метод	Число больных	Результаты				Примечания
				Оцениваемые показатели	Чувствительность, %	Специфичность, %	ОПОР	
Trikudanathan, 2014 [95]	Метаанализ 11 проспективных и ретроспективных исследований	Щеточная биопсия желчных протоков	747	Диагностические возможности щеточной биопсии стенозов желчных протоков у больных ПСХ в выявлении ХК	43 %	97 %	8,87	Умеренная чувствительность в выявлении ХК препятствует использованию метода для ранней диагностики ХК в процессе наблюдения
Navaneethan, 2014 [96]	Метаанализ 4 проспективных и ретроспективных исследований	FISH	629	Диагностические возможности FISH щеточных биоптатов стенозов желчных протоков при ПСХ в выявлении ХК	31 %	71 %	1,19	Диагностическая точность положительного результата FISH приемлемая, но специфичность низкая
	Метаанализ 6 проспективных и ретроспективных исследований	Определение полисомии путем FISH	690	Диагностические возможности определения полисомии путем FISH в щеточных биоптатах стенозов желчных протоков при ПСХ в выявлении ХК	51 %	93 %	6,81	0,56 Определение полисомии путем FISH обладает высокой специфичностью, но ограниченной чувствительностью
Navaneethan, 2014 [97]	Метаанализ 9 проспективных и ретроспективных исследований	Интрадуктальная биопсия	730	Диагностические возможности интрадуктальной биопсии при ЭРХПГ в выявлении ХК	48 %	99 %	18,9	0,54 Чувствительность ограниченная
	Метаанализ 9 проспективных и ретроспективных исследований	Щеточная биопсия	730	Диагностические возможности щеточной биопсии при ЭРХПГ в выявлении ХК	45 %	99 %	15,7	0,54 Чувствительность ограниченная
	Метаанализ 6 проспективных и ретроспективных исследований	Интрадуктальная и щеточная биопсия	628	Диагностические возможности щеточной и интрадуктальной биопсии при ЭРХПГ в выявлении ХК	59 %	100 %	53,8	0,42 Диагностические возможности щеточной и интрадуктальной биопсии сравнимы, чувствительность обеих ограниченная
Walker, 2007 [98]	Систематический обзор	MPT	НД	Диагностика ХК при ПСХ	НД	НД		НД
	Систематический обзор	КТ	45	Диагностика ХК при ПСХ	82 %	80 %	4,1	0,25 КТ обладает достаточно высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике рака желчных протоков, осложняющего ПСХ

НД — нет данных; ОПОР — отношение правдоподобности отрицательного результата исследования; ОППР — отношение правдоподобности положительного результата исследования.

Клинические рекомендации

протоколов. Недавно разработанные холангиоскопы с видеосистемами обладают более высоким разрешением и обеспечивают лучшую, чем волоконно-оптические холангиоскопы, визуализацию. Пероральная холангиоскопия демонстрирует более высокую диагностическую точность, чем эндоскопическая ретроградная холангиография и биопсия с гистологическим исследованием [101–103]. Однако в упомянутых исследованиях диагностика ХК при ПСХ не являлась предметом особого внимания.

Приобретает популярность преимущественно для терапии желчных камней и оценки стенозов неясной природы холангиоскопия системой SpyGlass, работающей по принципу «одного оператора». Недавно опубликована серия случаев ее применения при ПСХ [104] — эндоскопическая визуализация и прицельная биопсия 64 стенозов у 47 больных. ЭРХПГ позволяет диагностировать ХК только в $\frac{1}{3}$ ее случаев. По-видимому, новые версии SpyGlass с цифровой визуализацией (например, DS) обладают еще большими диагностическими возможностями, по крайней мере, в отношении визуализации.

Другие методы

В диагностике ХК при ПСХ возможно применение и других методов, в частности интрадуктального УЗИ и конфокальной лазерной эндомироскопии, но в повседневную клиническую практику они пока не вошли. Некоторые специалисты — сторонники систематического применения эндоскопического УЗИ с биопсией обнаруженных образований и локально-регионарных лимфоузлов, но такая биопсия рассматривается рядом трансплантологических центров как противопоказание к трансплантации печени, поэтому целесообразность подобной биопсии должна быть обсуждена многопрофильной группой врачей.

Эндоскопия при ПСХ, сопутствующем воспалительным заболеваниям кишечника

Связь ПСХ с ВЗК надежно подтверждена [105]. Распространенность ВЗК среди больных ПСХ колеблется в широких пределах, но в скандинавских странах, по опубликованным данным, она составляет 89 % [106]. Поскольку ВЗК часто бывают бессимптомны, можно предположить, что их распространенность зависит от активности поиска. Обычно ВЗК предшествуют ПСХ, но могут годами оставаться мало- или бессимптомными, поэтому часто диагностируются только после того, как выявлен ПСХ [107]. Таким образом, давность ВЗК до момента постановки диагноза ПСХ остается неизвестной. В связи с тем, что при сопровождающем ВЗК ПСХ высок риск рака толстой кишки [108, 109], илеоколоноскопия является чрезвычайно важным элементом первичного обследования при постановке диагноза ПСХ. Что касается ВЗК как таковых — чрезвычайно важно выполнять полную илеоколоноскопию, т. к. при сопутствующем ПСХ поражение часто локализуется в правой части толстой кишки и не затрагивает прямую кишку.

Сроки проведения илеоколоноскопии

Рекомендации ESGE и EASL

22. Илеоколоноскопия как скрининговое исследование должна выполняться в момент постановки диагноза ПСХ. Уровень доказательности данных высокий, рекомендация строго обоснованная.
При эндоскопическом или гистологическом подтверждении диагноза ВЗК показана ежегодная контрольная колоноскопия. Уровень доказательности данных низкий, рекомендация строго обоснованная.
23. Если ВЗК не выявлено, следующую илеоколоноскопию проводят через 5 лет или при появлении симптомов поражения толстой кишки, указывающих на ВЗК. Уровень доказательности данных низкий, рекомендация слабо обоснованная.

Таким образом, срок последующей колоноскопии зависит от результата первой, скрининговой. Если скрининг выявил ВЗК, ежегодная колоноскопия оправдана [6, 110], т. к. установлено, что ранняя диагностика рака прямой и толстой кишки благодаря плановому обследованию значительно улучшает его прогноз [78]. Если скрининг ВЗК не выявил, колоноскопию повторяют при появлении симптомов, указывающих на ВЗК, или при повышении уровня фекального кальпротектина. В остальных случаях повторную колоноскопию выполняют через 3–5 лет, руководствуясь общепринятыми рекомендациями по диагностике ВЗК, т. к. оптимальная периодичность профилактической колоноскопии при ПСХ не установлена [112].

Методы эндоскопии

Рекомендации ESGE и EASL

24. Для выявления ВЗК при ПСХ необходима илеоколоноскопия с биопсией каждого сегмента толстой кишки и терминальной части подвздошной по 4 квадрантам. Уровень доказательности данных низкий, рекомендация строго обоснованная.
25. Для выявления дисплазии при ВЗК, сопутствующих ПСХ, илеоколоноскопия должна сопровождаться хромоэндоскопией с прицельной биопсией. Уровень доказательности данных низкий, рекомендация строго обоснованная.

Колит, сопровождающий ПСХ, отличается преимущественно правосторонней локализацией [113]. Рак тоже обычно локализуется в правой части толстой кишки [114]. По некоторым данным, воспалительный процесс щадит прямую кишку, но это наблюдается не всегда [3]. Предполагается, что регулярный эндоскопический контроль повышает вероятность раннего выявления дисплазии или рака толстой кишки [115].

Больным, у которых диагностирован ПСХ, показана илеоколоноскопия с высоким разрешением и биопсией по 4 квадрантам всех сегментов толстой кишки и терминальной части подвздошной. Биопсия обязательна даже

в отсутствие макроскопических признаков воспаления [111, 116, 117].

При диагностированном ВЗК, сопутствующем ПСХ, илеоколоноскопический контроль включает хромоэндоскопию (0,1% метиленовым синим или 0,1–0,5% индигокармином) с прицельной биопсией. В неактивной стадии заболевания при хорошей подготовке толстой кишки опытный эндоскопист может воздержаться от неприцельной биопсии по 4 квадрантам [118], что согласуется с рекомендацией ЕССО (Европейской организации исследований болезни Крона и колита) [112]. Следует отметить, что особенности эндоскопического наблюдения с целью ранней диагностики рака при ВЗК, сопутствующем ПСХ, пока не изучены.

Обязательная хромоэндоскопия всей толстой кишки с прицельной биопсией при большой (> 8 лет) давности колита повышает частоту обнаружения дисплазии в 2,1–3,3 раза по сравнению с видеокколоноскопией со стандартным разрешением. Общепринятая хромоэндоскопия с биопсией в произвольно выбранных точках в целом повышает частоту обнаружения рака на 7 % (95% ДИ 3,2–11,3 %) по сравнению со стандартной эндоскопией в белом свете с биопсией в произвольно выбранных точках [119]. Имеет ли общепринятая хромоэндоскопия преимущества по сравнению с эндоскопией в белом свете колоноскопами последнего поколения с высоким разрешением, пока неизвестно.

Тактика при полипах и колоректальной дисплазии

Рекомендации ESGE и EASL

26. Рекомендуется эндоскопическая резекция любого видимого образования и оценка окружающей его слизистой. При дисплазии окружающей слизистой или невозможности полного иссечения образования показана проктоколэктомия, в остальных случаях — тщательное наблюдение с повторной колоноскопией.
Уровень доказательности данных низкий, рекомендация строго обоснованная.
27. При дисплазии высокой степени, подтвержденной двумя опытными гистологами, проктоколэктомия настоятельно рекомендуется и в отсутствие видимых образований.
Уровень доказательности данных низкий, рекомендация строго обоснованная.
28. В отсутствие видимых образований при дисплазии низкой степени, подтвержденной двумя опытными гистологами, рекомендуется повторная колоноскопия с хромоэндоскопией через 3 мес.
Уровень доказательности данных низкий, рекомендация строго обоснованная.

Сочетание ВЗК с ПСХ значительно повышает риск колоректального рака (КРР). По данным метаанализа 11 исследований, при язвенном колите с ПСХ риск КРР значительно выше, чем при самом по себе язвенном колите (ОШ 4,09; 95% ДИ 2,89–5,76) [109]. Недавнее большое популяционное исследование в Нидерландах показало, что при сочетании язвенного колита с ПСХ риск КРР в 9 раз

выше, чем в общей популяции того же пола и возраста (стандартизованное отношение заболеваемости [СОР] 8,6; 95% ДИ 3,5–17,7), и в 10 раз выше, чем у больных язвенным колитом без ПСХ (СОР при ПСХ и без него 9,8; 95% ДИ 1,9–96,6) [78].

Дисплазия в большинстве случаев видима при колоноскопии [120, 121]. Не обнаруживаемую макроскопически дисплазию можно выявить путем биопсии в произвольно выбранных точках. Согласно классификации группы морфологического исследования дисплазии ВЗК, различают две степени дисплазии: низкую и высокую.

Согласно рекомендациям ЕССО, видимые образования с дисплазией следует иссекать полностью независимо от ее степени и локализации относительно областей воспаления слизистой [112]. Окружающую видимые образования слизистую подвергают прицельной биопсии на основании хромоэндоскопии (или, если последняя недоступна, биопсии в произвольно выбранных точках). При неполной резекции диспластического очага, невозможности его резекции или выявлении дисплазии окружающей слизистой рекомендуется тотальная проктоколэктомия.

При макроскопически неразличимых очагах дисплазии низкой степени немедленно повторяют хромоэндоскопию, чтобы окончательно определить четко очерченные ее очаги, и/или проводят биопсию в произвольно выбранных точках. Пока нет полного единства мнений относительно того, следует ли выполнять проктоколэктомию или можно продолжить наблюдение. 2 исследования показали значительную частоту перехода низкой степени дисплазии в высокую за 5 лет наблюдения (33–54 %) [123, 124], тогда как другие этого не подтверждают [125, 126]. В случае обнаружения макроскопически неразличимых очагов дисплазии высокой степени или аденокарциномы показана тотальная проктоколэктомия.

Заявление

Настоящие рекомендации отражают согласованное мнение ESGE и EASL относительно наилучшей практики, основанное на доступных в период подготовки рекомендаций данных. Рекомендации приложимы не ко всем клиническим ситуациям и требуют интерпретации в зависимости от особенностей последних и доступности ресурсов. Для прояснения некоторых аспектов рекомендаций необходимы дальнейшие исследования. По мере появления новых данных может потребоваться пересмотр рекомендаций. Выбор варианта действий из рассмотренных в рекомендациях осуществляют, исходя из клинической ситуации. Цель настоящих рекомендаций ESGE и EASL — предоставление клиницистам-эндоскопистам информации, полезной в выборе диагностической и лечебной тактики, а не свода правил и узаконенных стандартов каждой категории помощи (поощряемых и непоощряемых, желательных или обязательных к исполнению).

Конфликты интересов

J. Albert получал в 2015–2016 гг. вознаграждения за публичные выступления от Fujifilm, Falk Foundation,

Клинические рекомендации

Covidien/Medtronic и Olympus Europe, вознаграждения за консультации от Covidien/Medtronic и финансовую поддержку исследования от Olympus Europe. P. Fickert — член консультативных советов Dr. Falk Pharma и Intercept; его отдел получает неограниченные исследовательские гранты от Falk Foundation (с 2010 г.) и Gilead (с 2012 г.); он включен как соавтор в 2 патентных заявки Медицинского университета Граца по применению норурсодезокси-левой кислоты при заболеваниях печени и атеросклерозе (публикации № WO2006119803 и WO20099013334). A. Laghi получил вознаграждение за публичное выступление от GE Healthcare в октябре 2016 г. J.-W. Poley получает вознаграждения как консультант, участник командировок и докладчик от Cook Endoscopy; его отдел получает финансовую поддержку на консультации, командировки и доклады от Boston Scientific, он сам — вознаграждения за командировки и консультации от Pentax. Отдел, руководимый C.Y. Ponsioen, получает финансовую поддержку исследований от Olympus и Fujifilm. C. Schramm в 2016 г. был членом консультативного совета Intercept Pharmaceuticals и получал оплату как лектор от Intercept и Falk Foundation. F. Swahn был членом научного консультативного совета Rhenman & Partners и получал оплату как лектор от Cook Medical Sweden и Boston Scientific Nordic. L. Aabakken, M. Arvanitakis, O. Chazouilleres, J.-M. Dumonceau, M. Farrkila, C. Hassan, G.M. Hirschfield, T.H. Karlsen, M. Marzioni, M. Fernandez, S.P. Pereira, J. Pohl и A. Tringali конкурирующих интересов не имели.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к статье представлены в англоязычном приложении на сайте <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.02.013>.

Литература

- [1] Olsson R, Danielsson A, Jarnerot G, et al. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991;100:1319–1323.
- [2] Lunder AK, Hov JR, Borthne A, et al. Prevalence of sclerosing cholangitis, detected by magnetic resonance cholangiography, in patients with long-term inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2016;151:660–669, e4.
- [3] Boonstra K, van Erpecum KJ, van Nieuwkerk KM, et al. Primary sclerosing cholangitis is associated with a distinct phenotype of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2270–2276.
- [4] O'Toole A, Alakkari A, Keegan D, et al. Primary sclerosing cholangitis and disease distribution in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:439–441.
- [5] Loftus Jr EV, Harewood GC, Loftus CG, et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005;54:91–96.
- [6] EASL Clinical Practice Guidelines. Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237–267.
- [7] Atkins D, Eccles M, Flottorp S, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res* 2004;4:38.
- [8] Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51:660–678.
- [9] Berstad AE, Aabakken L, Smith HJ, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance and endoscopic retrograde cholangiography in primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:514–520.
- [10] Moff SL, Kamel IR, Eustace J, et al. Diagnosis of primary sclerosing cholangitis: a blinded comparative study using magnetic resonance cholangiography and endoscopic retrograde cholangiography. *Gastrointest Endosc* 2006;64:219–223.
- [11] Philpott C, Rosenbaum J, Moon A, et al. Paediatric MRCP: 10 year experience with 195 patients. *Eur J Radiol* 2013;82:699–706.
- [12] Rossi G, Sciveres M, Maruzzelli L, et al. Diagnosis of sclerosing cholangitis in children: blinded, comparative study of magnetic resonance versus endoscopic cholangiography. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37:596–601.
- [13] Dave M, Elmunzer BJ, Dwamena BA, Higgins PD. Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. *Radiology* 2010;256:387–396.
- [14] Meagher S, Yusoff I, Kennedy W, et al. The roles of magnetic resonance and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (MRCP and ERCP) in the diagnosis of patients with suspected sclerosing cholangitis: a cost-effectiveness analysis. *Endoscopy* 2007;39:222–228.
- [15] Talwalkar JA, Angulo P, Johnson CD, et al. Cost-minimization analysis of MRC versus ERCP for the diagnosis of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2004;40:39–45.
- [16] Kalaitzakis E, Levy M, Kamisawa T, et al. Endoscopic retrograde cholangiography does not reliably distinguish IgG4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis or cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(800–803):e2.
- [17] Ruiz A, Lemoinne S, Carrat F, et al. Radiologic course of primary sclerosing cholangitis: assessment by three-dimensional magnetic resonance cholangiography and predictive features of progression. *Hepatology* 2014;59:242–250.
- [18] Weber C, Kuhlencordt R, Grotelueschen R, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography in the diagnosis of primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy* 2008;40:739–745.
- [19] Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN, et al. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology* 2013;145:521–536.
- [20] Li-Yeng C, Goldberg HI. Sclerosing cholangitis: broad spectrum of radiographic features. *Gastrointest Radiol* 1984;9:39–47.
- [21] Majoie CB, Reenders JW, Sanders JB, et al. Primary sclerosing cholangitis: a modified classification of cholangiographic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157:495–497.
- [22] Ponsioen CY, Vrouenraets SM, Prawirodirdjo W, et al. Natural history of primary sclerosing cholangitis and prognostic value of cholangiography in a Dutch population. *Gut* 2002;51:562–566.
- [23] Ponsioen CY, Reitsma JB, Boberg KM, et al. Validation of a cholangiographic prognostic model in primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy* 2010;42:742–747.
- [24] Craig DA, MacCarty RL, Wiesner RH, et al. Primary sclerosing cholangitis: value of cholangiography in determining the prognosis. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157:959–964.
- [25] Abdalian R, Heathcote EJ. Sclerosing cholangitis: a focus on secondary causes. *Hepatology* 2006;44:1063–1074.
- [26] Trauner M, Fickert P, Wagner M. MDR3 (ABCB4) defects: a paradigm for the genetics of adult cholestatic syndromes. *Semin Liver Dis* 2007;27: 77–98.
- [27] Mesenas S, Vu C, Doig L, Meenan J. Duodenal EUS to identify thickening of the extrahepatic biliary tree wall in primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2006;63:403–408.
- [28] Rustemovic N, Cukovic-Cavka S, Opacic M, et al. Endoscopic ultrasound elastography as a method for screening the patients with suspected primary sclerosing cholangitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:748–753.
- [29] Lutz HH, Wasmuth HE, Stretz K, et al. Endoscopic ultrasound as an early diagnostic tool for primary sclerosing cholangitis: a prospective pilot study. *Endoscopy* 2012;44:934–939.

- [30] EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines. Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237–264.
- [31] Cotton PB, Nickl N. Endoscopic and radiologic approaches to therapy in primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 1991;11:40–48.
- [32] Johnson GK, Geenen JE, Venu RP, et al. Endoscopic treatment of biliary tract strictures in sclerosing cholangitis: a larger series and recommendations for treatment. *Gastrointest Endosc* 1991;37:38–43.
- [33] Stiehl A, Rudolph G, Kloters-Plachky P, et al. Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. *J Hepatol* 2002;36:151–156.
- [34] Björnsson E, Lindqvist-Ottosson J, Asztely M, Olsson R. Dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:502–508.
- [35] Gluck M, Cantone NR, Brandabur JJ, et al. A twenty-year experience with endoscopic therapy for symptomatic primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:1032–1039.
- [36] Ponsioen CY, Lam K, van Milligen de Wit AW, et al. Four years experience with short term stenting in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2403–2407.
- [37] Boyd S, Tenca A, Jokelainen K, et al. Screening primary sclerosing cholangitis and biliary dysplasia with endoscopic retrograde cholangiography and brush cytology: risk factors for biliary neoplasia. *Endoscopy* 2016;48:432–439.
- [38] Aljiffry M, Renfrew PD, Walsh MJ, et al. Analytical review of diagnosis and treatment strategies for dominant bile duct strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. *HPB (Oxford)* 2011;13:79–90.
- [39] Levy MJ, Baron TH, Clayton AC, et al. Prospective evaluation of advanced molecular markers and imaging techniques in patients with indeterminate bile duct strictures. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1263–1273.
- [40] Charatcharoenwithaya P, Enders FB, Halling KC, Lindor KD. Utility of serum tumor markers, imaging, and biliary cytology for detecting cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2008;48:1106–1117.
- [41] 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;24:1051–1058.
- [42] Gotthardt DN, Rudolph G, Kloters-Plachky P, et al. Endoscopic dilation of dominant stenoses in primary sclerosing cholangitis: outcome after long-term treatment. *Gastrointest Endosc* 2010;71:527–534.
- [43] Kaltenthaler E, Vergel YB, Chilcott J, et al. A systematic review and economic evaluation of magnetic resonance cholangiopancreatography compared with diagnostic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Health Technol Assess* 2004;8:1–89.
- [44] Baluyut AR, Sherman S, Lehman GA, et al. Impact of endoscopic therapy on the survival of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2001;53:308–312.
- [45] van Milligen de Wit AW, van Bracht J, Rauws EA, et al. Endoscopic stent therapy for dominant extrahepatic bile duct strictures in primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 1996;44:293–299.
- [46] Kaya M, Petersen BT, Angulo P, et al. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1059–1066.
- [47] Cotton PB, Garrow DA, Gallagher J, Romagnuolo J. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc* 2009;70:80–88.
- [48] Johnson GK, Saeian K, Geenen JE. Primary sclerosing cholangitis treated by endoscopic biliary dilation: review and long-term follow-up evaluation. *Curr Gastroenterol Rep* 2006;8:147–155.
- [49] Lee JG, Schutz SM, England RE, et al. Endoscopic therapy of sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1995;21:661–667.
- [50] Wagner S, Gebel M, Meier P, et al. Endoscopic management of biliary tract strictures in primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy* 1996;28:546–551.
- [51] Ahrendt SA, Pitt HA, Kalloo AN, et al. Primary sclerosing cholangitis: resect, dilate, or transplant? *Ann Surg* 1998;227:412–423.
- [52] Beuers U, Spengler U, Sackmann M, et al. Deterioration of cholestasis after endoscopic retrograde cholangiography in advanced primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1992;15:140–143.
- [53] Dumonceau JM, Tringali A, Blero D, et al. Biliary stenting: indications, choice of stents and results: European Society of Gastrointest Endosc (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy* 2012;44:277–292.
- [54] Ismail S, Kylanpää L, Mustonen H, et al. Risk factors for complications of ERCP in primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy* 2012;44:1133–1138.
- [55] Navaneethan U, Jegadeesan R, Nayak S, et al. ERCP-related adverse events in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2015;81:410–419.
- [56] van Milligen de Wit AW, Rauws EA, van Bracht J, et al. Lack of complications following short-term stent therapy for extrahepatic bile duct strictures in primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 1997;46:344–347.
- [57] van den Hazel SJ, Wolfhagen EH, van Buuren HR, et al. Prospective risk assessment of endoscopic retrograde cholangiography in patients with primary sclerosing cholangitis. Dutch PSC Study Group. *Endoscopy* 2000;32:779–782.
- [58] Enns R, Eloubeidi MA, Mergener K, et al. Predictors of successful clinical and laboratory outcomes in patients with primary sclerosing cholangitis undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Can J Gastroenterol* 2003;17:243–248.
- [59] Bangarulingam SY, Gossard AA, Petersen BT, et al. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:855–860.
- [60] Alkhatib AA, Hilden K, Adler DG. Comorbidities, sphincterotomy, and balloon dilation predict post-ERCP adverse events in PSC patients: operator experience is protective. *Dig Dis Sci* 2011;56:3685–3688.
- [61] von Seth E, Arnelo U, Enochsson L, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis increases the risk for pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Liver Int* 2015;35:254–262.
- [62] Etzel JP, Eng SC, Ko CW, et al. Complications after ERCP in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2008;67:643–648.
- [63] Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1781–1788.
- [64] Lombard M, Farrant M, Karani J, et al. Improving biliary-enteric drainage in primary sclerosing cholangitis: experience with endoscopic methods. *Gut* 1991;32:1364–1368.
- [65] Stiehl A, Rudolph G, Sauer P, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid treatment and endoscopic dilation of major duct stenoses in primary sclerosing cholangitis. An 8-year prospective study. *J Hepatol* 1997;26:560–566.
- [66] Linder S, Soderlund C. Endoscopic therapy in primary sclerosing cholangitis: outcome of treatment and risk of cancer. *Hepatogastroenterology* 2001;48:387–392.
- [67] Moreno Luna LE, Gores GJ. Advances in the diagnosis of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver Transpl* 2006;12:S15–S19.
- [68] Tse F, Yuan Y, Moayyedi P, Leontiadis GI. Guidewire-assisted cannulation of the common bile duct for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD009662. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009662.pub2>.

Клинические рекомендации

- [69] Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ, et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointest Endosc (ESGE) Guideline – updated June 2014. *Endoscopy* 2014;46:799–815.
- [70] Shi N, Deng L, Altaf K, et al. Rectal indomethacin for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Turk J Gastroenterol* 2015;26:236–240.
- [71] Andrade-Davila VF, Chavez-Tostado M, Davalos-Cobian C, et al. Rectal indomethacin versus placebo to reduce the incidence of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: results of a controlled clinical trial. *BMC Gastroenterol* 2015;15:85.
- [72] Nicolas-Perez D, Castilla-Rodriguez I, Gimeno-Garcia AZ, et al. Prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a cost-effectiveness analysis. *Pancreas* 2015;44:204–210.
- [73] Brand M, Bizo D, O'Farrell Jr P. Antibiotic prophylaxis for patients undergoing elective endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;10:CD007345. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007345.pub2>.
- [74] Khashab MA, Chithadi KV, Acosta RD, et al. Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2015;81:81–89.
- [75] Negm AA, Schott A, Vonberg RP, et al. Routine bile collection for microbiological analysis during cholangiography and its impact on the management of cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2010;72:284–291.
- [76] Razumilava N, Gores GJ, Lindor KD. Cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2011;54:1842–1852.
- [77] Weismuller TJ, Trivedi PJ, Bergquist A, et al. *Gastroenterology* 2017. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.02.038>, [Epub ahead of print], PMID: 28274849.
- [78] Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2013;58:2045–2055.
- [79] de Valle MB, Bjornsson E, Lindkvist B. Mortality and cancer risk related to primary sclerosing cholangitis in a Swedish population-based cohort. *Liver Int* 2012;32:441–448.
- [80] Boberg KM, Bergquist A, Mitchell S, et al. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: risk factors and clinical presentation. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1205–1211.
- [81] Levy C, Lymp J, Angulo P, et al. The value of serum CA 19-9 in predicting cholangiocarcinomas in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 2005;50:1734–1740.
- [82] Sinakos E, Saenger AK, Keach J, et al. Many patients with primary sclerosing cholangitis and increased serum levels of carbohydrate antigen 19-9 do not have cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:434–439, e1.
- [83] Venkatesh PG, Navaneethan U, Shen B, McCullough AJ. Increased serum levels of carbohydrate antigen 19-9 and outcomes in primary sclerosing cholangitis patients without cholangiocarcinoma. *Dig Dis Sci* 2013;58:850–857.
- [84] Wannhoff A, Hov JR, Folseraas T, et al. FUT2 and FUT3 genotype determines CA19-9 cut-off values for detection of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2013;59:1278–1284.
- [85] DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg* 2007;245:755–762.
- [86] Ponsioen CY, Vrouenraets SM, van Milligen de Wit AW, et al. Value of brush cytology for dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy* 1999;31:305–309.
- [87] Lindberg B, Arnelo U, Bergquist A, et al. Diagnosis of biliary strictures in conjunction with endoscopic retrograde cholangiopancreatography, with special reference to patients with primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy* 2002;34:909–916.
- [88] Siqueira E, Schoen RE, Silverman W, et al. Detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2002;56:40–47.
- [89] Lal A, Okonkwo A, Schindler S, et al. Role of biliary brush cytology in primary sclerosing cholangitis. *Acta Cytol* 2004;48:9–12.
- [90] Furmanczyk PS, Grieco VS, Agoff SN. Biliary brush cytology and the detection of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: evaluation of specific cytomorphologic features and CA19-9 levels. *Am J Clin Pathol* 2005;124:355–360.
- [91] Boberg KM, Jebson P, Clausen OP, et al. Diagnostic benefit of biliary brush cytology in cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2006;45:568–574.
- [92] Moff SL, Clark DP, Maitra A, et al. Utility of bile duct brushings for the early detection of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:336–341.
- [93] Moreno Luna LE, Kipp B, Halling KC, et al. Advanced cytologic techniques for the detection of malignant pancreatobiliary strictures. *Gastroenterology* 2006;131:1064–1072.
- [94] Halme L, Arola J, Numminen K, et al. M. Biliary dysplasia in patients with primary sclerosing cholangitis: additional value of DNA ploidy. *Liver Int* 2012;32:783–789.
- [95] Trikudanathan G, Navaneethan U, Njei B, et al. Diagnostic yield of bile duct brushings for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2014;79:783–789.
- [96] Navaneethan U, Njei B, Venkatesh PG, et al. Fluorescence in situ hybridization for diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2014;79(943–950):e3.
- [97] Navaneethan U, Njei B, Lourdasamy V, et al. Comparative effectiveness of biliary brush cytology and intraductal biopsy for detection of malignant biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2015;81:168–176.
- [98] Walker SL, McCormick PA. Diagnosing cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: an “evidence based radiology” review. *Abdom Imaging* 2008;33:14–17.
- [99] Karlsen TH, Vesterhus M, Boberg KM. Review article: controversies in the management of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:282–301.
- [100] Nanda A, Brown JM, Berger SH, et al. Triple modality testing by endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the diagnosis of cholangiocarcinoma. *Therap Adv Gastroenterol* 2015;8:56–65.
- [101] Fukuda Y, Tsuyuguchi T, Sakai Y, et al. Diagnostic utility of peroral cholangioscopy for various bile-duct lesions. *Gastrointest Endosc* 2005;62:374–382.
- [102] Kawakami H, Kuwatani M, Etoh K, et al. Endoscopic retrograde cholangiography versus peroral cholangioscopy to evaluate intraepithelial tumor spread in biliary cancer. *Endoscopy* 2009;41:959–964.
- [103] Nishikawa T, Tsuyuguchi T, Sakai Y, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of peroral video-cholangioscopic visual findings and cholangioscopy-guided forceps biopsy findings for indeterminate biliary lesions: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2013;77:219–226.
- [104] Arnelo U, von Seth E, Bergquist A. Prospective evaluation of the clinical utility of single-operator peroral cholangioscopy in patients with primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy* 2015;47:696–702.
- [105] Smith MP, Loe RH. Sclerosing cholangitis; review of recent case reports and associated diseases and four new cases. *Am J Surg* 1965;110:239–246.
- [106] Broome U, Lindberg G, Lofberg R. Primary sclerosing cholangitis in ulcerative colitis – a risk factor for the development of dys-

- plasia and DNA aneuploidy? *Gastroenterology* 1992;102:1877–1880.
- [107] Broome U, Lofberg R, Lundqvist K, Veress B. Subclinical time span of inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dis Colon Rectum* 1995;38:1301–1305.
- [108] Broome U, Lofberg R, Veress B, Eriksson LS. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 1995;22:1404–1408.
- [109] Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, et al. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002;56:48–54.
- [110] Broome U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis* 2006;26:31–41.
- [111] Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME. American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:646–659, quiz 60.
- [112] Annese V, Daperno M, Rutter MD, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:982–1018.
- [113] Tsaitas C, Semertzidou A, Sinakos E. Update on inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *World J Hepatol* 2014;6:178–187.
- [114] Claessen MM, Lutgens MW, van Buuren HR, et al. More right-sided IBD-associated colorectal cancer in patients with primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1331–1336.
- [115] Vera A, Gunson BK, Ussatoff V, et al. Colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Transplantation* 2003;75:1983–1988.
- [116] Jorgensen KK, Grzyb K, Lundin KE, et al. Inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis: clinical characterization in liver transplanted and nontransplanted patients. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:536–545.
- [117] Fausa O, Schrumpf E, Elgjo K. Relationship of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 1991;11:31–39.
- [118] Kaminski MF, Hassan C, Bisschops R, et al. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2014;46:435–449.
- [119] Subramanian V, Mannath J, Ragnath K, Hawkey CJ. Meta-analysis: the diagnostic yield of chromoendoscopy for detecting dysplasia in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:304–312.
- [120] Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Most dysplasia in ulcerative colitis is visible at colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004;60:334–339.
- [121] Rubin DT, Rothe JA, Hetzel JT, et al. Are dysplasia and colorectal cancer endoscopically visible in patients with ulcerative colitis? *Gastrointest Endosc* 2007;65:998–1004.
- [122] Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Human Pathol* 1983;14:931–968.
- [123] Connell WR, Lennard-Jones JE, Williams CB, et al. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994;107:934–944.
- [124] Ullman TA, Loftus Jr EV, Kakar S, et al. The fate of low grade dysplasia in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:922–927.
- [125] Befrits R, Ljung T, Jaramillo E, Rubio C. Low-grade dysplasia in extensive, long-standing inflammatory bowel disease: a follow-up study. *Dis Colon Rectum* 2002;45:615–620.
- [126] Lim CH, Dixon MF, Vail A, et al. Ten year follow up of ulcerative colitis patients with and without low grade dysplasia. *Gut* 2003;52:1127–1132.