

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**PIRMINIS SKLEROZUOJANTIS CHOLANGITAS: ATVEJO APRAŠYMAS IR
LITERATŪROS APŽVALGA**

PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

VYTAUTAS NORVAIŠA VI KURSAS, 14 grupė

Klinikinės medicinos instituto

Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika

Darbo vadovas

prof. habil. dr. Jonas Valantinas

Klinikos vadovas

prof. habil. dr. Kęstutis Strupas

2022 m.

vytautas.norvaisa@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1.	SANTRAUKA	3
2.	SUMMARY	3
3.	SANTRUMPOS.....	4
4.	ĮVADAS.....	4
5.	KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS	5
6.	APTARIMAS.....	7
7.	PIRMINIS SKLEROZUOJANTIS CHOLANGITAS	7
8.	ETIOLOGIJA.....	8
9.	EPIDEMIOLOGIJA	8
10.	PATOFIZIOLOGIJA	9
11.	HISTOPATOLOGIJA.....	9
12.	KLINIKINIS PASIREIŠKIMAS.....	10
13.	DIAGNOSTIKA.....	11
14.	GYDYMAS	15
15.	DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA.....	17
16.	KOMPLIKACIJOS	17
17.	PROGNOZĖ	18
18.	IŠVADOS.....	19
19.	LITERATŪROS SĄRAŠAS	20
20.	PRIEDAI	24

1. SANTRAUKA

Pirminis sklerozuojantis cholangitas yra reta, lėtinė, progresuojanti, nežinomos etiologijos tulžies latakų ir kepenų liga, kuriai būdingas intrahepatinių ir/arba ekstrahepatinių tulžies latakų susiaurėjimas. Apie 50 % pacientų liga diagnozuojama besimptominėje stadijoje. Dėl nuolatinio ligos progresavimo, daugeliui pacientui išsivysto sunkios komplikacijos, todėl yra labai svarbu stebėti pacientą ir pradėti kuo anksčiau gydyti tiek ligą, tiek komplikacijas.

Aprašomas 44 metų paciento, kuriam buvo diagnozuotas pirminis sklerozuojantis cholangitas, klinikinis atvejis. Pacientas atvyko į ligoninę skųsdamasis bendru silpnumu, svorio kritimu, tamsiu šlapimu, gelta ir kraujavimu iš nosies. Atlikus laboratorinius ir instrumentinius tyrimus, pacientui buvo diagnozuotas kepenų nepakankamumo progresavimas, kepenų cirozė, ascitas, splenomegalija, portinė hipertenzija. Dėl greitai blogėjančios paciento būklės, jis buvo įtrauktas į kepenų transplantacijos recipientų sąrašą, todėl po kelių mėnesių šiam pacientui buvo atlikta kepenų transplantacija. Šiuo metu pacientas yra sėkmingai sekamas gydytojo gastroenterologo.

Šiame darbe apžvelgiama literatūra apie pirminį sklerozuojantį cholangitą, jo etiologiją, paplitimą, patologiją, klinikinį pasireiškimą, diagnostiką ir gydymą bei komplikacijas.

Raktažodžiai: pirminis sklerozuojantis cholangitas, cholangitas.

2. SUMMARY

Primary sclerosing cholangitis is a rare, persistent, progressive disease of unknown etiology of the bile ducts and liver characterized by intrahepatic and/or extrahepatic bile duct narrowing. For about 50% of the patients the disease is diagnosed at the asymptomatic stage. Due to the constant progression of the disease, many patients develop severe complications, thus it is very important to monitor the patient and start treatment for both the disease and the complications as early as possible.

In this paper we present a clinical case of a 44-year-old patient diagnosed with primary sclerosing cholangitis. The patient arrived at the hospital complaining of general weakness, weight loss, dark urine, jaundice and nosebleeding. After the laboratory tests and diagnostic procedures, the patient was diagnosed with a liver failure progression, cirrhosis, ascites, splenomegaly, portal hypertension. Due to the rapidly deteriorating condition of the patient, he was included in the list of recipients for liver transplantation, thus this patient underwent a liver transplantation a few months later. The patient is currently being successfully monitored by a gastroenterologist.

This paper reviews the literature on primary sclerosing cholangitis, its etiology, prevalence, pathology, clinical manifestations, diagnosis and treatment, and complications.

Key words: Primary sclerosing cholangitis, cholangitis.

3. SANTRUMPOS

PSC – pirminis sklerozuojantis cholangitas

VUL SK – Vilniaus universiteto ligoninė, Santaros klinikos

MRT – magnetinio rezonanso tyrimas

GVT – giliųjų venų trombozė

UŽL – uždegiminė žarnų liga

ŽLA – žmogaus leukocitų antigenas

ANCA – antineutrofiliniai citoplazminiai antikūnai

ANA – antinukleariniai antikūnai

aCL – antikardiolipino antikūnai

VT – virškinamasis traktas

ŠF – šarminė fosfatazė

AST – aspartato transaminazė

ALT – alanino transaminazė

AMA – antimitochondriniai antikūnai

SMA – lygiųjų raumenų antikūnai

ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas

IgM – imunoglobulinas M

IgG – imunoglobulinas G

ERCP – endoskopinė retrogradinė cholangiopankreatografija

MRCP – magnetinio rezonanso cholangiopankreatografija

PTC – perkutaninė transhepatinė cholangiografija

UDCR – ursodeoksicholio rūgštis

MELD (the Model for End – stage Liver Disease) – galutinės kepenų ligos stadijos balas

4. ĮVADAS

Pirminis sklerozuojantis cholangitas (PSC) yra lėtinis ir progresuojantis cholestazinis kepenų sutrikimas, kurio tiksli etiologija iki šiol nėra žinoma (1).

Yra nustatyti šie PSC potipiai (2):

1. Klasikinis: pažeidžia mažus ir didelius tulžies latakus.
2. Mažų latakų: pažeidžia tik mažus tulžies latakus.
3. Susijęs su autoimuniniu hepatitu: pažeidžia tiek mažus, tiek ir didelius tulžies latakus.

Šiame darbe bus apžvelgta literatūra apie pirminį sklerozuojantį cholangitą. Be to, bus pristatomas Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose (VUL SK) gydyto paciento, sirgusio pirminiu sklerozuojančiu cholangitu, atvejis.

Taigi, šio darbo tikslai yra:

1. Pristatyti paciento klinikinį atvejį, kuriam buvo diagnozuotas pirminis sklerozuojantis cholangitas.
2. Apžvelgti literatūrą apie PSC, šios ligos dažnį, klinikinį pasireiškimą, komplikacijas, diagnostikos ir gydymo būdus.

5. KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

Prieš keturis metus 39 metų pacientas atvyko skubos tvarka į VUL SK Hepatologijos ir gastroenterologijos skyrių dėl dažno tuštinosi iki 8 kartų per dieną. Pacientas tuštinosi riebiomis, šviesiai geltonomis išmatomis, jo akių skleros ir oda buvo pageltusios. Pacientui buvo atlikti pilvo magnetinio rezonanso tyrimas (MRT), kepenų biopsija – diagnozuotas pirminis sklerozuojantis cholangitas. Keletą metų pacientas buvo sekamas gydytojų gastroenterologų.

Tas pats pacientas, dabar 44 metų, atvyko skubos tvarka į gastroenterologijos skyrių dėl bendro silpnumo, tamsaus šlapimo, svorio kritimo (per 10 mėn. neteko apie 20 kg svorio), geltos ir kraujavimo iš nosies. Hospitalizacijos metu pacientui buvo nustatytas kepenų nepakankamumo progresavimas, Child C stadija, antrinė kepenų cirozė, portinė hipertenzija (stemplės venų varikozė F2), splenomegalija, hipersplenizmas ir ascitas. Gydant stacionare pacientui padidėjo uždegiminiai rodikliai: CRP 158 mg/l, buvo skirta antibiotikoterapija, esant bilirubinemijai buvo skirta infuzoterapija – be efekto. Galiausiai buvo paskirtas budezonidas, ascitui gydyti – diuretikai, o po konsiliumo nutarimo – pacientas buvo įtrauktas į kepenų transplantacijos recipientų sąrašą. Dinamikoje ascitas ženkliai sumažėjo. Pacientas buvo toliau išleistas gydytis ambulatoriškai, tačiau po 1 mėn. dėl neigiamos būklės dinamikos pacientas konsultuotas gyd. gastroenterologo. Atliktuose kraujo tyrimuose buvo stebima neigiama bilirubino dinamika (482,5→572,4 μmol/l), padidėję citoliziniai kepenų fermentai (AST 633 U/l, ALT 573 U/l). Dėl sparčiai blogėjančios kepenų būklės pacientas vėl buvo gydytas stacionare (1 lentelė).

1 lentelė. Stacionare atliktų kraujo tyrimų rezultatai ir normos.

	Rezultatas	Norma
WBC (*10 ⁹ /l)	7,52	4,0-9,8
NEU (*10 ⁹ /l)	5,60	1,5-6,0
LYM (*10 ⁹ /l)	1,00	1,0-4,0
RBC (*10 ¹² /l)	3,62	Vyr. 4,3-5,8
HgB (g/l)	120	Vyr. 128-10
MCV (fl)	94,3	78-96
MCH (pg)	33,1	26-31
MCHC (g/l)	351	>18 m. 310-370
PLT (*10 ⁹ /l)	65	140-450
MPV (fl)	10,1	7,5-11,5
Hct (l/l)	0,341	Vyr. 0,40-0,48
K (mmol/l)	3,8	3,8-5,3
Na (mmol/l)	134	134-145
Kreatininas (μmol/l)	49	Vyr. 64-104
Cl (mmol/l)	102	98-107
AST (U/L)	633	<40
ALT (U/L)	573	<40
Bendras bilirubinas (μmol/l)	572,4	<21
Bilirubinas, konjuguotas (tiesioginis) (μmol/l)	420,5	<5,3
Bilirubinas, nekonjuguotas (netiesioginis) (μmol/l)	131,3	<15,7

Pacientui stacionare buvo taikyta pakaitinė kepenų terapija (6 bilirubino adsorbcijos), skirti hepatoprotektoriai, ursodeoksicholio r., diuretikai (tab. Spironolactoni 50 mg/d.), deguonies terapija, infuzoterapija, vitaminoterapija, stresinių opų ir giliųjų venų trombozių (GVT) profilaktika. Didėjant ascitui (vartojant diuretikus) atlikta punkcija ir ascito drenavimas. Pacientui taip pat pradėjo didėti leukocitozė, todėl empiriškai buvo paskirtas Tazocinas 4,5 g keturis kartus per parą (2 lentelė). Sumažėjus uždegiminiams rodikliams ir gerėjant paciento būklei, pacientas buvo toliau paliktas stebėti stacionare. Galiausiai gydymas baigėsi pacientui atlikus netapačių (suderintų) kraujo grupių ortotopinę kepenų transplantaciją ir hepatikojejunostomiją.

2 lentelė. Stacionare atliktų kraujo tyrimų rezultatai ir normos.

	Rezultatas	Norma
WBC (*10 ⁹ /l)	24,78	4,0-9,8
NEU (*10 ⁹ /l)	19,80	1,5-6,0
CRB (mg/l)	61,8	<5
Prokalcitoninas (μg/l)	0,77	<0,05
HgB (g/l)	128	Vyr. 128-10
AST (U/L)	452	<40
ALT (U/L)	436	<40
Šarminė fosfatazė (U/L)	388	40-150
Gama GT (U/L)	227	<36
PLT (*10 ⁹ /l)	377	140-450

6. APTARIMAS

Norint apžvelgti literatūrą, publikacijų paieška buvo atlikta elektroninėse MEDLINE/PubMed, Medscape ir UptoDate duomenų bazėse. Ieškant literatūros buvo naudojami raktažodžiai anglų kalba: „Primary sclerosing cholangitis“, „Cholangitis“.

7. PIRMINIS SKLEROZUOJANTIS CHOLANGITAS

Pirminis sklerozuojantis cholangitas yra reta, lėtinė, progresuojanti, nežinomos etiologijos tulžies latakų ir kepenų liga, kuriai būdingas intrahepatinių ir/arba ekstrahepatinių tulžies latakų susiaurėjimas (3). Dėl progresuojančios tulžies latakų stenozės, kuri atsiranda dėl difuzinio uždegimo ir periduktalinės fibrozės, sutrinka tulžies susidarymas arba nutekėjimas, todėl pradeda vystytis kepenų funkcijos nepakankamumas ir cirozė (1,2,4).

PSC yra svarbi sergamumo ir mirtingumo priežastis Vakarų visuomenėse, nes daugeliui pacientų galiausiai prireikia kepenų transplantacijos dėl progresuojančio kepenų nepakankamumo ar kitų komplikacijų. Pacientams, sergantiems PSC, taip pat yra žymiai padidėjusi kepenų, tulžies latakų ir tulžies pūslės vėžio, gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžio rizika. Ši rizika ypač padidėja pacientams sergantiems uždegimine žarnų liga (UŽL), kadangi apie 70 % PSC sergančiųjų taip pat serga ir UŽL (5).

8. ETIOLOGIJA

Pirminio sklerozuojančio cholangito etiologija iki šiol nėra visiškai žinoma, tačiau yra manoma, jog genetiniai ir aplinkos veiksniai, dėl kurių gali atsirasti neadekvatus autoimuninis atsakas į dirgiklį, prisideda prie šios ligos atsiradimo ir vystymosi (5,6).

Genetinė predispozicija yra laikoma vienu iš etiologinių PSC atsiradimo veiksnių dėl padidėjusio ŽLA-B8, ŽLA-DR3 ir ŽLA-Drw52a genų paplitimo tarp sergančiųjų PSC. Plataus masto genomo asociacijos tyrimai (GWAS) (7), atlikti bandant išsiaiškinti PSC atsiradimo priežastis, nustatė apie 20 genų, kurie yra reikšmingai susiję su šia liga. Dauguma šių genų lokalizuojasi žmogaus leukocitų antigeno (ŽLA) komplekse.

Iki šiol nėra rasto tikslaus aplinkos faktoriaus, kuris būtų laikomas dirgikliu PSC atsiradime. Tačiau viena iš užuominų apie aplinkos veiksnių vaidmenį PSC etiologijoje gali būti randama žvelgiant į ligos pasiskirstymą ir vyravimą Šiaurės Europoje (lyginant su kitais regionais). Tad, gyvenimo būdas, dieta ir gyvenimo sąlygos galėtų būti PSC etiologiniai aplinkos veiksniai, nes jie yra skirtingi pasaulio regionuose. Nereikėtų pamiršti ir mikrobų poveikio, kadangi mikrobai, ypač vaikystėje, turi didelę įtaką formuojantis žmogaus imunitetui bei žarnyno mikrobiomui (4).

Uždegiminė žarnų liga (UŽL) laikoma reikšmingu rizikos veiksniu PSC išsivystymui. Apie 60 – 80 % pacientų, sergančių PSC, serga UŽL (daugiausiai to sudaro: opinis kolitas – apie 80 %, Krono liga – 20 %), o apie 5 – 10 % pacientų, sergančių opinio kolitu serga ir PSC. Tačiau GWAS analizė parodė, jog Krono liga ir opinis kolitas yra labiau tarpusavyje genetiškai panašūs, ir nors UŽL turi panašumų su PSC, vis dėlto UŽL ir PSC iš esmės genetiškai skiriasi (8).

Taip pat, yra manoma, kad PSC yra autoimuninės kilmės, kadangi kai kuriems pacientams, sergantiems PSC, būna padidėjęs antineutrofilinių citoplazminių antikūnų (ANCA), antinuklearinių antikūnų (ANA), antikardiolipino antikūnų (aCL) kiekis.

9. EPIDEMIOLOGIJA

Pirminis sklerozuojantis cholangitas labiausiai paplitęs Šiaurės Amerikoje ir Šiaurės Europoje, iš kurių, didžiausią paplitimo rodiklį turi Skandinavijos šalys (Suomija). Šiuose regionuose PSC sergamumo dažnis svyruoja nuo 0,5 iki 1,3 atvejo 100 000 gyventojų per metus, o paplitimo rodikliai – nuo 3,85 iki 16,2 atvejo 100 000 gyventojų (6). PSC sergamumas ir paplitimas yra gerokai mažesnis Pietų Europos ir Pietryčių Azijos regionuose, tačiau tikslių rezultatų apie daugelį kitų regionų (ypač rytų pusrutulį) kol kas nėra, kadangi iki šiol tuose regionuose nebuvo atlikti išsamūs tyrimai (9).

Vidutinis amžius, kai pacientams dažniausiai diagnozuojamas PSC varijuoja nuo 30 iki 40 metų. Šia liga dažniau serga vyrai (65 – 70 %), o jų rizika susirgti PSC yra 2 kartus didesnė nei moterų (10). Dėl genetinės predispozicijos, PSC sergančiojo broliai ir seserys yra labiau linkę susirgti pirminiu sklerozuojančiu cholangitu lyginant su bendra populiacija.

Kaip minėta anksčiau, maždaug 70 % pacientų, sergančių PSC, taip pat serga UŽL, tačiau, tikslus PSC ir UŽL santykis nėra gerai supastas. Pažymėtina, kad PSC ir UŽL gali būti diagnozuojami vienu metu, nors daugeliui pacientų abiejų ligų diagnozavimo laikas skiriasi (dažniausiai UŽL diagnozuojama pirmiausia). Įdomus faktas, kad vienas iš išskirtinių PSC bruožų yra tai, jog ši liga yra dažniau diagnozuojama nerūkantiems (6).

10. PATOFIZIOLOGIJA

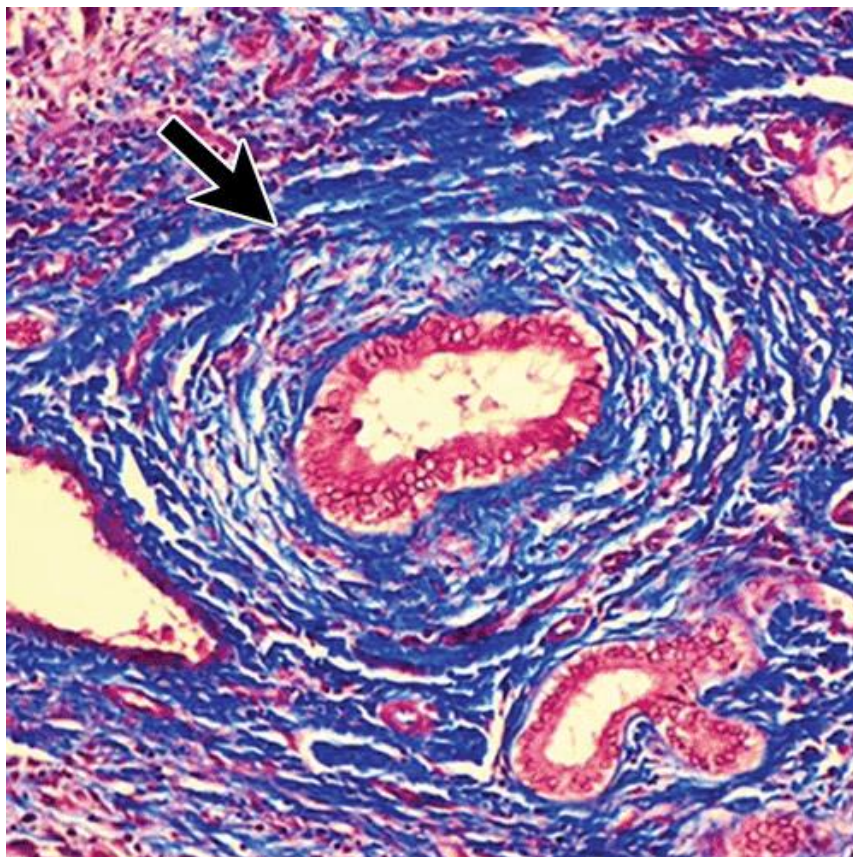
Pirminio sklerozuojančio cholangito patogenezė nėra iki galo supasta, tačiau yra žinoma, jog PSC būdingas uždegimas, fibrozė ir cholestazė. Manoma, kad profibrogeninių citokinų išskyrimas (pvz.: transformuojantis augimo faktorius β) arba/ir genetinių, imuninių veiksnių sąveika, sukelia tipiską tulžies latakų fibrozę ir sklerozuojantį cholangitą.

PSC yra laikomas ikivėžine būkle, kadangi apie 10 % pacientų, sergančių PSC, išsivysto cholangiokarcinoma (11). Manoma, kad PSC sukelta cholangiokarcinoma yra uždegimo sukeltas vėžys, kuris išsivysto dėl toksiškos tulžies aplinkos, tulžiai veikiant kaip kancerogenezę spartinančiam kofaktoriui (2,3).

11. HISTOPATOLOGIJA

Progresuojanti fibrozė aplink intrahepatinius tulžies latakus sukelia koncentrinis ir periferinius pažeidimo sluoksnius, vadinamus „svogūno lukšto“ fibroze (1 pav.) (12). Tai veda prie prieš tulžies latakus esančio kapiliarinio rezginio pasislinkimo ir tai sukuria kliūtį prisotinti deguonimi bei palaikyti cholehepatinę priešpriešinę cirkuliaciją tarp arterijos ir tulžies latakų. Arterinė arba kapiliarinė išemija yra susijusi su siaurėjančiais tulžies latakais bei fibrozės patogenezė. Įgimtų imuninių ląstelių chemokinių ir citokinų sekrecija ir uždegiminis bei fibrozinis atsakas į toksinės tulžies nutekėjimą tarp infekuotų cholangiocitų sukelia periduktalinę fibrozę (13).

Aprašomo klinikinio atvejo pacientui atlikus kepenų biopsiją buvo diagnozuotas PSC, kadangi biopate buvo matomi židiniai tulžies latakų pažeidimai ir fibrozė.



1 pav. Periduktalinė sklerozė. Paciento, sergančio PSC, mikrofotografijoje matomas tulžies latakas su periduktaliniu koncentrinu jungiamojo audinio nusėdimu (rodyklė) arba kitaip, matomas „svogūnų lukšto“ vaizdas, o tai yra būdingas PSC radinys.

12. KLINIKINIS PASIREIŠKIMAS

Apie 50 % pacientų, sergančių pirminiu sklerozuojančiu cholangitu, liga diagnozuojama besimptominėje stadijoje, bandant rasti kitas priežastis dėl padidėjusių kepenų fermentų. Ligai progresuojant, atitinkamai atsiranda nauji simptomai ar pablogėja jau esami.

Dauguma pacientų skundžiasi dešiniojo viršutinio kvadranto pilvo skausmu, niežuliu, kuris gali būti epizodinis, nuovargiu ir gelta (14). Niežulys, kuris gali būti lydimas geltos, būna labai varginantis, dėl kurio pacientai pakankamai stipriai nusidrasuoja odą, o tai blogina gyvenimo kokybę. Dėl ilgalaikės cholestazės gali atsirasti riebaluose tirpių vitaminų trūkumas (vitaminai: A, D, E, K) (15,16). Pacientams taip pat gali būti būdingas svorio kritimas. Nuovargis, autonominė disfunkcija ir miego sutrikimai gali pasireikšti bet kurioje ligos stadijoje, o hepatinė encefalopatija, kraujavimas iš virškinimo trakto (VT), ascitas ir gelta atsiranda tik pažengusiose PSC stadijose.

Paciento apžiūra gali padėti nustatyti hepatomegaliją, splenomegaliją, geltą ir odos nukasymus dėl niežulio.

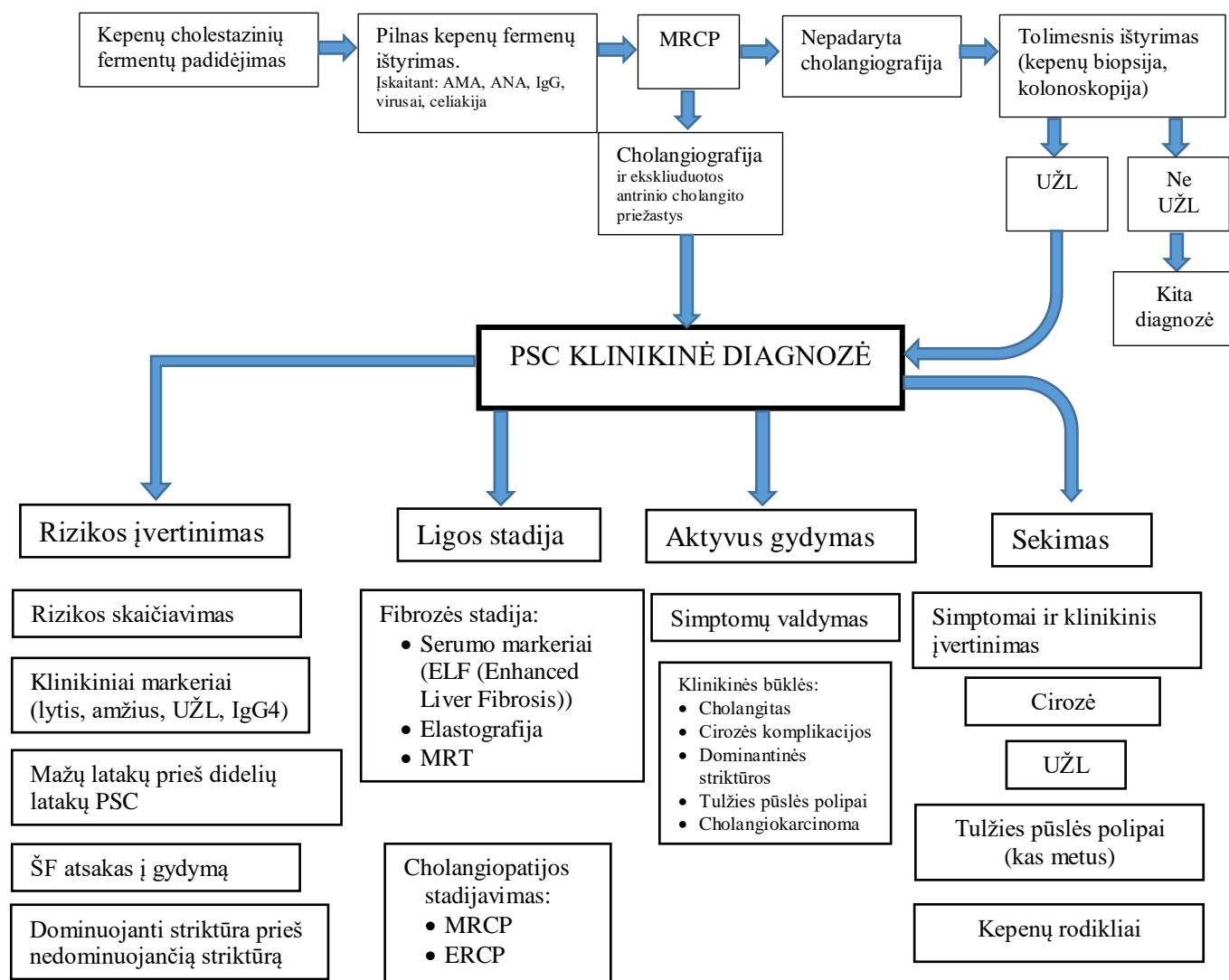
Klinikinio atvejo pacientas prieš diagnozuojant PSC skundėsi dažnu tuštinimusi (iki 8 kartų per parą) skystomis, riebiomis, šviesiai geltonomis išmatomis. Paciento akių skleros ir oda buvo pageltę. Po sėkmingo gydymo, toliau pacientas buvo sekamas gydytojo gastroenterologo. Tačiau per 4 metus po PSC diagnozavimo, paciento simptomai progresavo. Pacientas per paskutinius 10 mėnesių iki gydymo stacionare neteko apie 20 kg kūno masės, jautė silpnumą, vėl pagelto oda ir akių skleros, pasireiškė vitaminų: D, E, K trūkumas, pradėjo kraujuoti iš nosies, atsirado ascitas. Tad aprašomo klinikinio atvejo pacientui pasireiškė tipiniai PSC klinikiniai simptomai.

13. DIAGNOSTIKA

2019 metais Didžiosios Britanijos gastroenterologų draugija paruošė pirminio sklerozuojančio cholangito diagnostikos ir gydymo gaires (17). Kadangi pasaulyje nėra bendrai priimtų PSC diagnostikos ir gydymo rekomendacijų, toliau bus remiamasi šios draugijos pasiūlytomis gairėmis, taip pat papildant jas ir Amerikos gastroenterologijos koledžo ir Amerikos kepenų ligų tyrimo asociacijos (18) PSC gydymo išvadomis (2 pav.) bei skirtingais literatūros šaltiniais.

Kraujo tyrimai:

- PSC ligos atveju, kepenų biocheminiai tyrimai paprastai rodo cholestazinę ligos pobūdį. Todėl PSC būdingas šarminės fosfatazės (ŠF) aktyvumo serume padidėjimas.
- Aspartato transaminazės ir alanino transaminazės (AST ir ALT) aktyvumo padidėjimas gali būti nedidelis – 2 – 3 kartus didesnis už viršutinę normos ribą ir dažniausiai yra nespecifinis.
- Diagnozės metu bilirubino ir albuminų kiekiai gali būti normalūs, tačiau ligai progresuojant bilirubino aktyvumas didėja, o albuminų mažėja (19).



2 pav. Amerikos kepenų ligų tyrimo asociacijos PSC diagnostikos ir valdymo algoritmas

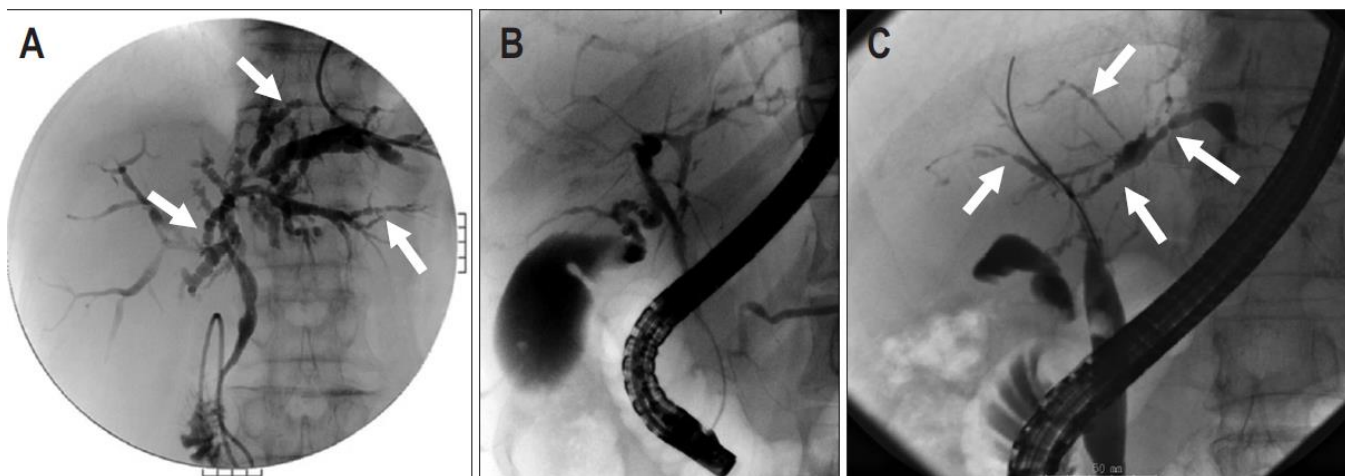
Kai kurios antrinio sklerozuojančio cholangito priežastys (20–22) gali gana gerai reaguoti į medikamentinį gydymą, todėl prieš diagnozuojant PSC svarbu atmesti antrines priežastis. Reikėtų atlikti kitų biocheminių tyrimų, įskaitant antinuklearinius antikūnus, antimitochondrinius antikūnus (AMA), lygiųjų raumenų antikūnus (SMA), žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) antikūnus, angiotenziną konvertuojantį fermentą serume, bendrą imunoglobulinų ir imunoglobulinų pogrupių (įskaitant IgG4), matavimus ir gavus jų teigiamus rezultatus reikėtų pagalvoti apie alternatyvias diagnozes arba sutapimo (“overlap“) sindromus (3 lentelė).

Netipiniai perinukleariniai antineutrofiliniai citoplazminiai antikūnai yra teigiami maždaug 26 – 94 % pacientų, sergančių PSC, nors jie nėra specifiniai šiai ligai. Taip pat galima pastebėti padidėjusią

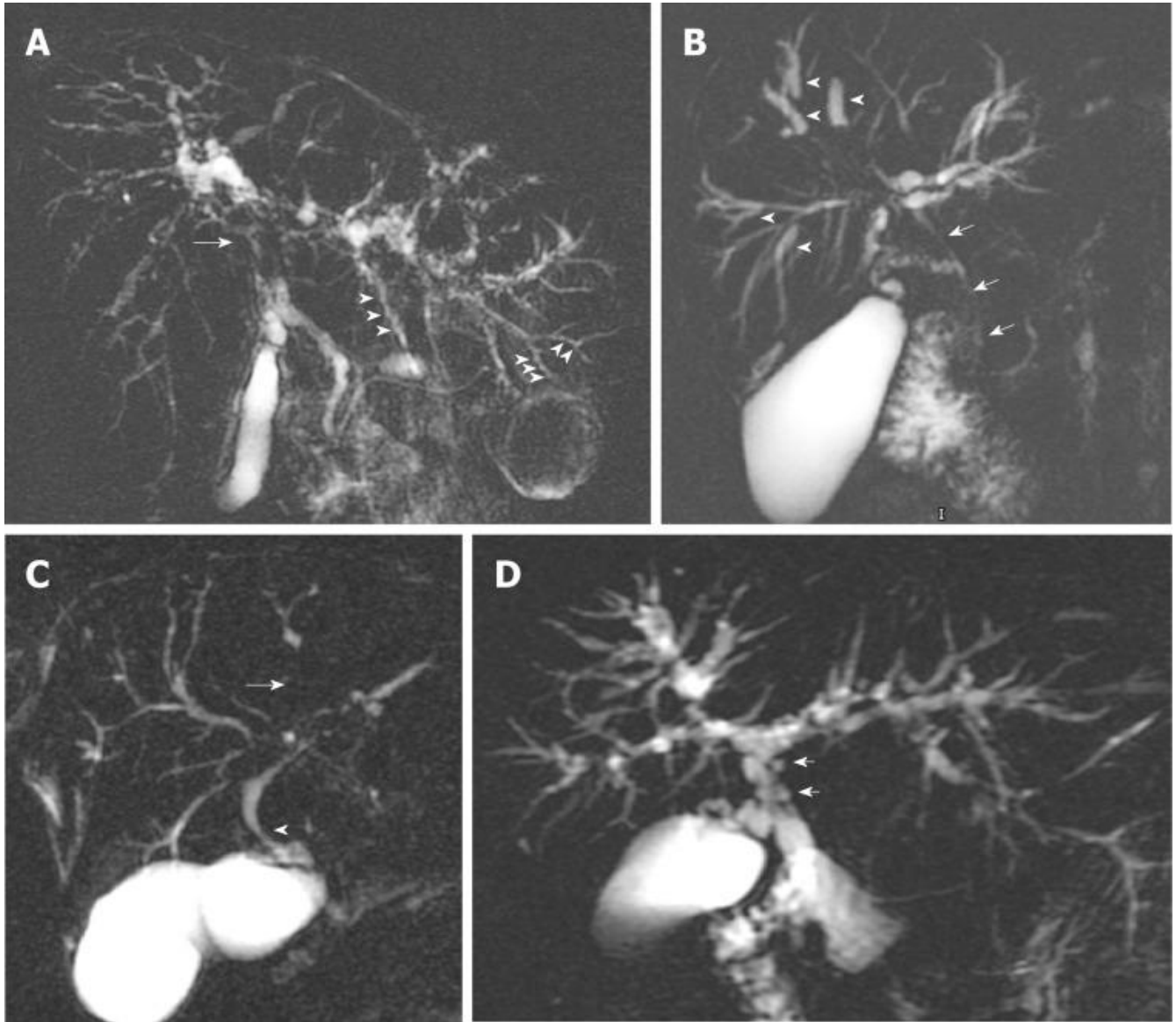
bendrųjų imunoglobulinų (IgM) koncentraciją. Teigiami antinukleariniai antikūnai ir lygiųjų raumenų antikūnai turėtų atkreipti gydytojų dėmesį apie su autoimuniniu hepatitu susijusio PSC buvimą (23). Taip pat gali būti stebimas imunoglobulino pograpių padidėjimas (IgG4 10 %). Imunoglobulino G4 (IgG4) padidėjimas serume nėra būdingas su IgG4 susijusioms ligoms. IgG4 koncentracija serume, daugiau nei keturis kartus viršijanti viršutinę normos ribą, ir (arba) IgG4:IgG1 santykis, didesnis nei 0,24, aiškiai rodo, kad pacientui yra su IgG4 susijęs PSC.

Vaizdiniai tyrimai: pacientams, kuriems nuolatos yra padidėjęs cholestazinių kepenų fermentų aktyvumas, gali būti atliekami vaizdiniai tyrimai. Dažniausiai tai yra pilvo echoskopija siekiant atmesti tulžies latakų obstrukciją. Pilvo ultragarso tyrimas taip pat gali būti naudingas tulžies pūslės polipų aptikimui ir sekimui bei identifikuojant besivystančią portinę hipertenziją (24).

Endoskopinė retrogradinė cholangiopankreatografija (ERCP) paprastai buvo laikoma „auksiniu standartu“ diagnozuojant pirminį sklerozuojantį cholangitą. Jos metu esant PSC matomas tipinis karoliukų vaizdas, atsirandantis dėl trumpų daugiažidinių tulžies latakų striktūrų – tai yra laikoma geriausiai patvirtinančiu įrodymu diagnozuojant PSC (25,26) (3 pav.).



3 pav. Tipiniai pirminio sklerozuojančio cholangito cholangiografiniai požymiai. (A) Karoliukų vaizdas (rodyklės), (B) apgenėto medžio vaizdas ir (C) į juostą panaši striktūra (rodyklės).



4 pav. Magnetinio rezonanso cholangiopankreatografija, anotuojanti tipinius didelio latako pirminio sklerozuojančio cholangito požymius. (A) Bendras kepenų latako susiaurėjimas (rodyklė) ir intrahepatinio latako karoliukai (rodyklės), (B) Dominuojanti striktūra (rodyklė) ir išsiplėtę proksimaliniai intrahepatiniai latakai, atsirandantys dėl distalinių striktūrų (rodyklės), (C) intrahepatinių latakų neužsipildymo sritis, rodanti susiaurėjimą (rodyklė) ir bendrą kepenų latako susiaurėjimą (rodyklė), (D) Pseudodivertikulai.

Tačiau dėl rizikos, kuri yra susijusi su ERCP ir tulžies latakų geresnio pavaizdavimo, šiuo metu rekomenduojama kaip pirmo pasirinkimo vaizdinį tyrimą rinktis magnetinio rezonanso cholangiopankreatografiją (MRCP) (4 pav.), kadangi ERCP yra invazinė procedūra, o MRCP

diagnostinis tikslumas yra panašus į ERCP (27). O štai perkutaninė transhepatinė cholangiografija (PTC) yra skirta pacientams, kuriems negalima atlikti MRCP arba ERCP, pavyzdžiui, tiems, kuriems implantuoti metaliniai prietaisai (28,29).

Kepenų biopsija paprastai nereikalinga diagnozei nustatyti, nebent įtariamas sutapimas su autoimuniniu hepatitu arba mažųjų tulžies latakų PSC. Neinvazinės diagnostikos priemonės, įvertinančios fibrozę, pavyzdžiui, magnetinio rezonanso elastografija ir trumpalaikė kepenų elastografija, taip pat gali būti informatyvios. Vis dėlto, konkretus jų vaidmuo vertinant kepenų fibrozės laipsnį pacientams, sergantiems PSC, yra neaiškus.

Diagnostiniai PSC kriterijai yra šie:

1. Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas serume, kuris išlieka ilgiau nei šešis mėnesius.
2. Cholangiografiniai tulžies latakų susiaurėjimų radiniai, aptikti naudojant MRCP arba ERCP.
3. Antrinio sklerozuojančio cholangito priežastčių atmetimas.

Pagrindinis histologijos požymis yra periduktalinė arba „svogūno lukšto“ fibrozė.

3 lentelė. Antrinio sklerozuojančio cholangito priežastys, kurios gali būti cholangiografiškai panašios į PSC

Cholangiokarcinoma	IgG4 sklerozuojantis cholangitas
Traumatinis ar išeminis tulžies latakų pažeidimas	Choledocholitiazė
Hiliarinė limfadenopatija	Kasos vėžys
Ūminis ar lėtinis pankreatitas	Choledochinės venų varikozės
ŽIV cholangiopatija	Papilinė stenoze
Įgimtos priežastys (choledochinės cistos, tulžies latakų atrezija)	Lėtiniai tulžies latakų parazitiniai užkrėtimai
Kritinė išeminė cholangiopatija	Pasikartojantis piogeninis cholangitas
Paveldima hemoraginė telangiektazija	Sisteminė mastocitozė
Langerhanso ląstelių histiocitozė	Vaistai

14. GYDYMAS

Pirminio sklerozuojančio cholangito gydymas yra keliantis iššūkius ir sudėtingas. Iki šiol dar nėra bendrai pasaulyje priimto PSC gydymo.

Ursodeoksicholio rūgštis (UDCR) buvo plačiai tyrinėjama kaip PSC gydymo būdas (30). Tačiau PSC gydymo gairės yra prieštaringos, kadangi Amerikos gastroenterologijos koledžas ir Amerikos kepenų ligų tyrimo asociacija nepalaiko ursodeoksicholio rūgšties vartojimo. Tačiau, vidutinių dozių

ursodeoksicholio rūgšties vartojimą patvirtino Europos kepenų tyrimų asociacija: vartojant vidutinės 15 – 20 mg/kg paros dozes, UDCR išlieka plačiai naudojamas PSC gydymo metodas. Tuo tarpu Didžiosios Britanijos gastroenterologų draugija laikosi nuomonės, jog rutiniškas UDCR naudojimas nėra rekomenduotinas tiek gydant PSC, tiek PSC sergančiojo kolorektalinio vėžio ar cholangiokarcinomos prevencijai, kadangi UDCR pagerina kepenų fermentų rodiklius, tačiau nėra įrodymų, jog dėl to pagerėtų gydymo rezultatai.

Kiti gydymo būdai, kurie buvo išbandyti, tačiau jų veiksmingumas iki galo nėra įrodytas, yra prednizolonas, budezonidas, kolchicinas, penicilaminas, azatioprinas, ciklosporinas, metotreksatas, mikofenolato mofetilis ir priešnavikinio nekrozės faktoriaus antikūnai. Todėl, kol kas šių vaistų vartojimas gydant PSC nėra rekomenduojamas (17,18,31).

Pacientams, kuriems yra PSC su dominuojančia striktūra (apibrėžiama kaip stenozės, dėl kurių bendras tulžies latakas yra mažesnis nei 1,5 mm, arba mažesnis nei 1,0 mm kepenų latakuose) pasireiškia niežulys ir (arba) cholangitas, todėl simptomams palengvinti rekomenduojamas ERCP su balionine dilatacija (32).

PSC chirurginės galimybės apima tulžies rekonstrukcines procedūras, tokias kaip choledochoduodenostomija (chirurgas bendrąjį tulžies lataką prijungia prie dvylikapirštės žarnos), choledochojejunostomija (kai chirurgas bendrąjį tulžies lataką prijungia prie tuščiosios žarnos), ir kepenų transplantacija. Kepenų transplantacija yra galutinis gydymas pacientams, sergantiems dekompenсуotos stadijos kepenų ciroze. Pacientai, kurių galutinės stadijos kepenų ligos (MELD) balas viršija 14 balų, turėtų būti įtraukti į kepenų recipientų sąrašą. Po ortotopinės kepenų transplantacijos pacientų, sergančių PSC, išgyvenamumas per 5 metus siekia iki 80 %. Tačiau pacientas su transplantuotomis kepenis gali pakartotinai susirgti PSC. Taip įvyksta 10 – 40 % atvejų (33). Didžiausi PSC pasikartojimo veiksniai yra vyriška lytis, vis dar turima storoji žarna, išliekantis aktyvus kolitas po transplantacijos (34).

Taip pat PSC sergantiems pacientams gali būti taikomos bendrojo pobūdžio rekomendacijos:

1. Pacientų, kuriems yra PSC ir vidutinio sunkumo niežulys, simptomams mažinti reikia vartoti tulžies rūgšties sekvestrantus, tokius kaip cholestiraminas. Rifampicinas ir naltreksonas yra antros eilės gydymo vaistai, į kuriuos galima atsižvelgti, jei cholestiraminas neveiksmingas arba yra blogai toleruojamas.
2. Pacientams, sergantiems PSC, diagnozės nustatymo metu ir vėliau kas 2 – 4 metus reikia atlikti kaulų mineralinio tankio tyrimą.
3. Riebaluose tirpių vitaminų trūkumas yra dažnas pacientams, sergantiems pažengusia kepenų liga, todėl gydytojais turėtų dėl vitaminų trūkumo tikrinti ir stebėti pacientus.

Klinikinio atvejo paciento gydymas buvo sudėtingas. Pacientas buvo ne tik stebimas gydytojo gastroenterologo, bet ir gydomas stacionare. Dažniausiai jam skirtas gydymas buvo: UDCR, diuretikai, deguonies terapija, trūkstančių vitaminų (vit.: D, E, K) terapija, stresinių opų ir GVT profilaktika, taip pat buvo taikyta pakaitinė kepenų funkcijos terapija, kepenų veiklą stiprinantys preparatai. Tačiau PSC simptomai progresavo, atsirado įvairios komplikacijos, todėl pacientui buvo atlikta netapačių (suderinamų) kraujo grupių ortotopinė kepenų transplantacija. Po sėkmingos kepenų transplantacijos, pacientas toliau stebimas gydytojų gastroenterologų.

15. DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

PSC neturėtų būti diagnozuojamas, kol nėra atmestos antrinio sklerozuojančio cholangito priežastys. Su IgG4 susijusį sklerozuojantį cholangitą gali būti sunku diferencijuoti su PSC, nes šiam cholangitui (kaip ir PSC) yra būdingos striktūros, cholestazinių fermentų padidėjimas ir serume esantis IgG4. Be to, abi ligos turi panašius simptomus (35–37).

PSC diferencijuoti reikia ne tik su antriniu sklerozuojančiu cholangitu ir jo priežastimis, su IgG4 susijusiu sklerozuojančiu cholangitu, bet ir kitomis būklėmis. Štai keletas iš jų:

- PSC – autoimuninio hepatito persidengimo sindromas (paprastai pastebimas vaikams ir jauniems suaugusiems)
- Histiocitozė X
- ŽIV sindromas
- Tulžies latakų susiaurėjimas
- Papiliariniai navikai

16. KOMPLIKACIJOS

Dėl nuolatinio PSC progresavimo, daugeliui pacientų ligos eigos metu išsivysto komplikacijos (31).

Cholangitas yra viena dažniausių PSC komplikacijų. Ši tulžies latakų infekcija gali prasidėti be didelių kepenų biocheminio tyrimo rodiklių pokyčių, kadangi cholangitas gali paveikti ir tik mažą dalį kepenų segmento. Tulžies latakų infekcijos dažniausiai būna polimikrobinės, bet cholangitą dažniausiai sukelia šie mikroorganizmai: *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Streptococcus*, *Pseudomonas* ir *Bacteroides* rūšys. Pacientams, sergantiems ūminiu cholangitu ir turintiems dominantinę striktūrą reikėtų skubiai atlikti tulžies latakų dekompresiją, nes pacientų, negavusių skubaus gydymo, mirštamumas yra didelis.

Kepenų cirozė, portinė hipertenzija ir kepenų funkcijos nepakankamumas yra taip pat dažnos PSC komplikacijos, tačiau jos turėtų būti gydomos pagal standartines gydymo rekomendacijas neatsižvelgiant į jų atsiradimo etiologiją.

Kaip ir su kitomis cholestazinėmis kepenų ligomis, taip ir PSC viena dažniausių PSC komplikacijų gali būti metabolinė kaulų liga. Todėl PSC sergantiems pacientams, kuriems yra cirozė ar pažengusi cholestazė, turėtų būti tikrinamas kaulų tankis kas 2 metus kaulų densitometrijos pagalba.

Dėl pažengusios cholestazės, gali atsirasti riebaluose tirpių vitaminų malabsorbcija. Dažniausiai PSC sergantiems pacientams trūksta vitaminų: A, D, E ir K (38).

Niežulys yra dar viena PSC komplikacija, kuri gana stipriai paveikia paciento gyvenimo kokybę. Iki šiol niežulio tikslus mechanizmas išlieka neaiškus, todėl gydymas yra sudėtingas. Pirmojo pasirinkimo gydymas paprastai būna cholestiraminas, kolesevelamas arba cholestipolis. Be šių vaistų galimi ir rifampicinas, naltreksonas. Nors šių vaistų veiksmingumas yra įvairus, jie turi didelį šalutinį poveikį (39).

Viena iš rimčiausių komplikacijų yra cholangiokarcinoma (40). Dėl jos miršta daugiausiai PSC sergančių pacientų, kuriems nebuvo transplantuotos kepenys. Dažniausiai šis vėžys pasireiškia pacientams, turintiems dominantinę stiktūrą, o štai mažųjų latakų PSC atveju jis būna retai.

Reikėtų nepamiršti ir tulžies pūslės polipų sekimo, kadangi jie, sergant PSC, dažniau būna piktybiniai nei bendroje populiacijoje. Todėl reikėtų kas metus PSC pacientams atlikti pilvo echoskopiją tulžies pūslės polipų sekimui.

Štai klinikinio atvejo pacientui, praėjus metams po PSC diagnozavimo, buvo atlikta cholecistektomija. Taip buvo pasielgta dėl tulžies pūslėje rastų polipų ir cholecistito. PSC progresuojant pacientui pasireiškė ir kitos šios ligos sukeltos komplikacijos: portinė hipertenzija, kepenų funkcijos nepakankamumas, cirozė, vitaminų: D, E, K trūkumas, cholangitas.

17. PROGNOZĖ

Pirminis sklerozuojantis cholangitas paprastai yra progresuojanti liga, kuri galiausiai baigiasi ciroze su komplikacijomis (pvz., portalinė hipertenzija, kepenų nepakankamumas) (38,41). Vidutinė PSC paciento išgyvenamumo trukmė nuo diagnozės nustatymo iki mirties yra maždaug 12 metų. Todėl, kepenų transplantacija yra vienintelis gydymo būdas, galintis pakeisti šią prognozę. Deja, bet išgyvenimo perspektyvos yra niuresnės tiems, kuriems PSC diagnozavimo metu jau buvo pasireiškę simptomai.

Tačiau yra sukurta keletas skaičiuoklių, kurių pagalba galima numatyti individualią PSC prognozę pacientams. Patikslintas Mayo klinikos modelis, skirtas pacientų, sergančių PSC, išgyvenamumo

tikimybei apskaičiuoti, apima šiuos rodiklius: amžius, serumo bilirubiną, serumo albuminus, serumo AST ir buvusį kraujavimą iš varikozijų. Be nusistovėjusio Mayo rizikos skaičiavimo pirminiam sklerozuojančiam cholangitui, atsirado naujų, perspektyvių prognostinių skaičiuoklių, tokių kaip Amsterdamo – Oksfordo skaičiuoklė ir PReSTo įrankis (4 lentelė).

Ligai pažengus ir išsivysčius kepenų cirozei, galima naudotis Child – Pugh kriterijais nustatant cirozės sunkumo laipsnį. O štai MELD (the Model for End – stage Liver Disease) padeda prognozuoti paciento išgyvenamumą 3 mėn laikotarpiui (42).

4 lentelė PSC rizikos įvertinimo įrankiai

PSC prognozės įrankis	Vertinami žymenys
Mayo rizikos skaičiavimas PSC	Bilirubinas, albuminai, AST, amžius, kraujavimas iš varikozijų.
Amsterdamo – Oksfordo skaičiuoklė	Bilirubinas, albuminai, ALT, AST, trombocitų skaičius, PSC potipis, amžius PSC diagnozės nustatymo metu.
PReSTo	Bilirubinas, albuminai, ALT, AST, trombocitų skaičius, hemoglobinas, natris, amžius, metai, praėję nuo PSC diagnozavimo.

18. IŠVADOS

Pirminis sklerozuojantis cholangitas du kartus dažniau pasireiškia vyrams. Norint tinkamai diagnozuoti šią ligą, būtina atmesti antrinio sklerozuojančio cholangito priežastis ir su IgG4 susijusį sklerozuojantį cholangitą. Diagnostikoje svarbų vaidmenį užima magnetinio rezonanso cholangiopankreatografija, kadangi tai yra neinvazinis vaizdinis tyrimas, pasižymintis geru patologijų vaizdavimu. Kadangi nėra efektyvaus medikamentinio gydymo, galutinis pirminio sklerozuojančio cholangito gydymo metodas būna kepenų transplantacija, kai pacientas serga kepenų ciroze. Pirminiu sklerozuojančiu cholangitu sergantys pacientai nuolatos turi būti stebimi, kadangi jiems gali išsivystyti tokios komplikacijos kaip cholangitas, kepenų cirozė, portinė hipertenzija, cholangiokarcinoma.

19. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *The Lancet*. 2018 Jun;391(10139):2547–59.
2. Rawla P, Samant H. Primary Sclerosing Cholangitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 May 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537181/>
3. Primary sclerosing cholangitis [Internet]. [cited 2022 May 12]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/liverPSC.html>
4. Primary Sclerosing Cholangitis: Background, Etiopathophysiology, Epidemiology. 2021 Nov 1 [cited 2022 May 8]; Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/187724-overview>
5. Maurice JB, Thorburn D. Precision medicine in primary sclerosing cholangitis. *J Dig Dis*. 2019 Jul;20(7):346–56.
6. Trivedi PJ, Bowlus CL, Yimam KK, Razavi H, Estes C. Epidemiology, Natural History, and Outcomes of Primary Sclerosing Cholangitis: A Systematic Review of Population-based Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 Aug 30 [cited 2022 May 7];0(0). Available from: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(21\)00919-8/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(21)00919-8/fulltext)
7. Ji SG, Juran BD, Mucha S, Folseraas T, Jostins L, Melum E, et al. Genome-wide association study of primary sclerosing cholangitis identifies new risk loci and quantifies the genetic relationship with inflammatory bowel disease. *Nat Genet*. 2017 Feb;49(2):269–73.
8. Tabibian JH, Ali AH, Lindor KD. Primary Sclerosing Cholangitis, Part 1: Epidemiology, Etiopathogenesis, Clinical Features, and Treatment. *Gastroenterol Hepatol*. 2018 May;14(5):293–304.
9. Manganis CD, Chapman RW, Culver EL. Review of primary sclerosing cholangitis with increased IgG4 levels. *World J Gastroenterol*. 2020 Jun 21;26(23):3126–44.
10. Isayama H, Tazuma S, Kokudo N, Tanaka A, Tsuyuguchi T, Nakazawa T, et al. Clinical guidelines for primary sclerosing cholangitis 2017. *J Gastroenterol*. 2018;53(9):1006–34.
11. Fung BM, Lindor KD, Tabibian JH. Cancer risk in primary sclerosing cholangitis: Epidemiology, prevention, and surveillance strategies. *World J Gastroenterol*. 2019 Feb 14;25(6):659–
12. Khoshpouri P, Habibabadi RR, Hazhirkarzar B, Ameli S, Ghadimi M, Ghasabeh MA, et al. Imaging Features of Primary Sclerosing Cholangitis: From Diagnosis to Liver Transplant Follow-up. *RadioGraphics*. 2019 Nov;39(7):1938–64.

13. Chung BK, Karlsen TH, Folseraas T. Cholangiocytes in the pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and development of cholangiocarcinoma. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018 Apr;1864(4 Pt B):1390–400.
14. Rabiee A, Silveira MG. Primary sclerosing cholangitis. *Transl Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 Apr 5 [cited 2022 May 7];6(0). Available from: <https://tgh.amegroups.com/article/view/6491>
15. Sirpal S, Chandok N. Primary sclerosing cholangitis: diagnostic and management challenges. *Clin Exp Gastroenterol*. 2017 Nov 6;10:265–73.
16. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis – a comprehensive review. *J Hepatol*. 2017 Dec 1;67(6):1298–323.
17. Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, Webster GGJ, Rushbrook SM, Alexander G, et al. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2019 Aug 1;68(8):1356–78.
18. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison EM. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2015 May;110(5):646–59.
19. Tanaka A. IgG4-Related Sclerosing Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Gut Liver*. 2019 May 15;13(3):300–7.
20. Sarcognato S, Sacchi D, Grillo F, Cazzagon N, Fabris L, Cadamuro M, et al. Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *Pathol - J Ital Soc Anat Pathol Diagn Cytopathol*. 2021 Jul 9;113:170–84.
21. Aune D, Sen A, Norat T, Riboli E, Folseraas T. Primary sclerosing cholangitis and the risk of cancer, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Sci Rep*. 2021 May 20;11(1):10646.
22. Tanaka A. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis. *J Dig Dis*. 2019 Jul;20(7):357–62
23. Irvani S, Dooghaie-Moghadam A, Razavi-Khorasani N, Moazzami B, Dowlati Beirami A, Mansour-Ghanaei A, et al. An update on treatment options for primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2020;13(2):115–24.
24. Eaton JE, Welle CL, Bakhshi Z, Sheedy SP, Idilman IS, Gores GJ, et al. Early Cholangiocarcinoma Detection With Magnetic Resonance Imaging Versus Ultrasound in Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatol Baltim Md*. 2021 May;73(5):1868–81.
25. Selvaraj EA, Culver EL, Bungay H, Bailey A, Chapman RW, Pavlides M. Evolving role of magnetic resonance techniques in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol*. 2019 Feb 14;25(6):644–58.

26. Marya NB, Tabibian JH. Role of endoscopy in the management of primary sclerosing cholangitis. *World J Gastrointest Endosc.* 2019 Feb 16;11(2):84–94.
27. Segal D, Marotta P, Mosli M, Zou G, Feagan BG, Al-Judaibi B. The role of imaging in determining prognosis for primary sclerosing cholangitis: A systematic review. *Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol Assoc.* 2019 Jun;25(3):152–8.
28. Young M, Mehta D. Percutaneous Transhepatic Cholangiogram. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 May 13]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493190/>
29. Tew DF, Tuma F. Percutaneous Cholangiography. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 May 13]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553152/>
30. Vesterhus M, Karlsen TH. Emerging therapies in primary sclerosing cholangitis: pathophysiological basis and clinical opportunities. *J Gastroenterol.* 2020 Jun 1;55(6):588–614.
31. Prokopič M, Beuers U. Management of primary sclerosing cholangitis and its complications: an algorithmic approach. *Hepatol Int.* 2021 Feb 1;15(1):6–20.
32. Ferreira MTGB, Ribeiro IB, de Moura DTH, McCarty TR, da Ponte Neto AM, Farias GFA, et al. Stent versus Balloon Dilation for the Treatment of Dominant Strictures in Primary Sclerosing Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Endosc.* 2021 Nov;54(6):833–42.
33. Steenstraten IC, Sebik Korkmaz K, Trivedi PJ, Inderson A, van Hoek B, Rodriguez Gironde MDM, et al. Systematic review with meta-analysis: risk factors for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Mar;49(6):636–43.
34. Buchholz BM, Lykoudis PM, Ravikumar R, Pollok JM, Fusai GK. Role of colectomy in preventing recurrent primary sclerosing cholangitis in liver transplant recipients. *World J Gastroenterol.* 2018 Jul 28;24(28):3171–80.
35. Drazilova S, Veseliny E, Lenartova PD, Drazilova D, Gazda J, Grgurevic I, et al. IgG4-Related Sclerosing Cholangitis: Rarely Diagnosed, but not a Rare Disease. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Dec 21;2021:e1959832.
36. Kunovsky L, Dite P, Hornakova L, Dolina J, Uvirova M, Kojecky V, et al. Differentiating Primary Sclerosing Cholangitis from Similar Diseases of Autoimmune Origin. *J Gastrointest Liver Dis.* 2021 Sep 21;30(3):398–403.
37. Little R, Wine E, Kamath BM, Griffiths AM, Ricciuto A. Gut microbiome in primary sclerosing cholangitis: A review. *World J Gastroenterol.* 2020 Jun 7;26(21):2768–80.

38. Tabibian JH, Bowlus CL. Primary sclerosing cholangitis: A review and update. *Liver Res.* 2017 Dec;1(4):221–30.
39. Gochanour E, Jayasekera C, Kowdley K. Primary Sclerosing Cholangitis: Epidemiology, Genetics, Diagnosis, and Current Management. *Clin Liver Dis.* 2020;15(3):125–8.
40. Saffioti F, Mavroeidis VK. Review of incidence and outcomes of treatment of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *World J Gastrointest Oncol.* 2021 Oct 15;13(10):1336–66.
41. Mohammad Alizadeh AH. Cholangitis: Diagnosis, Treatment and Prognosis. *J Clin Transl Hepatol.* 2017 Dec 28;5(4):404–13.
42. Ruf A, Dirchwolf M, Freeman RB. From Child-Pugh to MELD score and beyond: Taking a walk down memory lane. *Ann Hepatol.* 2022 Feb;27(1):100535.

20. PRIEDAI

Priedas nr. 1

ORIGINALAS NEBUS SIUNČIAMAS



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. A. Utkui
mf@mf.vu.lt

2022-04-11 Nr. SR-2022
| 2022-03-29 Nr. GR-2797

vytautas.norvaisa@gmail.com

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentas **Vytautas Norvaiša** rengdamas mokslinį darbą „PSC: atvejo aprašymas ir literatūros apžvalga“ naudotų nuasmenintus prašyme pateikto paciento duomenis. Už studentui teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakingas darbo vadovas J. Valantinas.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktoriaus valdymui pavaduotoja
farmacijai ir visuomenės sveikatai

Edita Kazėnaitė

L. Kilaitė loriana.kilaite@santa.lt

Santaros klinika p. 2,
LT-08661 Vilnius

Tel. (8 5) 236 5000
Faks. (8 5) 236 5111

Interneto svetainė: santa.lt
El. p. info@santa.lt

Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre,
kodas 124564361, PVN mokytogo kodas LT245643610