

САРКОИДОЗ ПЕЧЕНИ

Н. И. Прокопчик, В. М. Цыркунов

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Введение. Несмотря на редкую патологию печени, к которой относится саркоидоз, проведение дифференциального диагноза саркоидоза печени с другими очаговыми поражениями печени вызывает затруднения.

Цель исследования – представить морфологические признаки и особенности поражения печени при саркоидозе.

Материалы и методы. Объектом исследования были фрагменты печени пациента, умершего вследствие генерализованного саркоидоза. Кусочки печени, предназначенные для световой микроскопии, фиксировали 10% раствором формалина, после проводки заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по Ван-Гизону.

Результаты. Представлены морфологические этапы формирования гранулем: накопление в очаге повреждения моноцитов и макрофагов, формирование макрофагальных гранулем; в центральных зонах гранулем выявляются эозинофильные массы, напоминающие фибриноидный некроз; образование эпителиоидно-клеточной гранулемы (гигантские многоядерные клетки); фиброзирование с появлением аргирофильных и коллагеновых волокон, развитие гиалиноза; фибриноидное набухание соединительнотканых волокон с некробиозом без выпадения фибрина и без образования казеозного некроза. Показана разная локализация гранулем (внутри долек, в портальных трактах), слияние гранулем с формированием очагов разного размера, видимых невооруженным глазом.

Заключение. Клинико-лабораторные методы диагностики, включая инструментальные методы визуализации, не позволяют своевременно идентифицировать саркоидоз печени. Морфологическая диагностика очаговых поражений печени – наиболее точный и ранний метод диагностики саркоидоза печени.

Ключевые слова: очаговое поражение печени, саркоидоз, морфологическая диагностика.

LIVER SARCOIDOSIS

N. I. Prokopchik, V. M. Tsyrukunov

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Background. Despite the fact that sarcoidosis is a rare liver pathology carrying out the differential diagnosis between it and other focal liver lesions causes difficulties.

Objective – to present the morphological signs and features of liver damage in sarcoidosis.

Materials and methods. The object of the study were liver fragments of a patient died due to generalized sarcoidosis. The pieces of the liver intended for light microscopy were fixed in 10% formalin solution and embedded in paraffin after posting. Histological sections were stained with hematoxylin and eosin, as well as pikrofuksin by van Gieson.

Results. The morphological stages of granuloma formation are represented: the accumulation of monocytes and macrophages in the lesion; the formation of macrophage granulomas; eosinophilic masses resembling fibrinoid necrosis are detected in the central zones of granulomas; the formation of epithelioid cell granulomas (giant multinucleated cells); fibrosis with the appearance of argyrophil and collagen fibers, the development of hyalinosis; fibrinoid swelling of connective tissue fibers with necrobiosis without loss of fibrin and without the formation of caseous necrosis. Various localization of granulomas (inside the lobules, in portal tracts), fusion of granulomas with the formation of foci of various sizes visible to the naked eye are shown.

Conclusion. Clinical and laboratory diagnostic methods, including instrumental imaging methods, do not accurately identify liver sarcoidosis. Morphological diagnosis of focal liver lesions is the most accurate method for early detection of liver sarcoidosis.

Keywords: focal liver damage, sarcoidosis, morphological diagnosis.

Автор, ответственный за переписку:

Прокопчик Николай Иванович, канд. мед. наук, доцент;
Гродненский государственный медицинский университет;
e-mail: prokopni@mail.ru

Corresponding author:

Prokopchik Nikolaj, PhD (Medicine), Associate Professor;
Grodno State Medical University; e-mail: prokopni@mail.ru

Для цитирования:

Прокопчик, Н. И. Саркоидоз печени / Н. И. Прокопчик, В. М. Цыркунов // Гепатология и гастроэнтерология. 2019. Т. 3, № 2. С.206-211. <https://dx.doi.org/10.25298/2616-5546-2019-3-2-206-211>.

For citation:

Prokopchik NI, Tsyrukunov VM. Sarcoidosis of the liver. Hepatology and Gastroenterology. 2019;3(2):206-211. <https://dx.doi.org/10.25298/2616-5546-2019-3-2-206-211>.

Введение

Саркоидоз – это хроническая мультисистемная болезнь неизвестной этиологии, в основе которой лежит неспецифическое гранулематозное воспаление, нередко поражающее печень [1].

Распространенность саркоидоза составляет 2-60 человек на 100 тыс. населения [2-5]. Болеют обычно люди в возрасте 30-35 лет, у детей саркоидоз бывает редко (0,1-0,3 случая на 100 тысяч населения).

Патогенез заболевания включает одновременное воздействие иммунологических, генетических и экологических факторов [3, 6]. Было сделано предположение, что пусковым фактором могут быть активные формы кислорода, вирусы (вирус простого герпеса, цитомегаловирус, ретровирусы), бактерии (*Borrelia burgdorferi*, микобактерии), которые, возможно, инициируют специфическую иммунную реакцию у пациента с генетической предрасположенностью к заболеванию. Показано, что иммунный ответ усиливает продукцию цитокинов, главным образом ФНО- α , что в свою очередь приводит к агрегации макрофагов с последующим формированием гранулем. Установлены также антигены гистосовместимости, связанные с саркоидозом: человеческий лейкоцитарный антиген-A1 (HLA-A1), B8, DRB1, DQB1 и DRB3 [7-9].

Лидирующее место среди возможных «органов-мишеней» при саркоидозе принадлежит легким, поражение которых встречается у 90% пациентов, и торакальной группе лимфатических узлов. Однако у 40-50% пациентов встречается экстраторакальный саркоидоз: поражение лимфоузлов, селезенки, желудка, печени, кишечника, костей, кожи и других органов [2, 6]. Поражение печени выявляется у 50-80% пациентов, страдающих системным саркоидозом [4, 10, 11]. Однако только у 10-30% пациентов с саркоидозом отмечено повышение аминотрансфераз. Гепатомегалия и/или спленомегалия при пальпации и перкуссии живота у пациентов с саркоидозом печени выявляется только у 15-20% из их числа, при УЗИ и/или КТ печени – у 50% [4, 10, 11]. При саркоидозе печени возможны жалобы пациента на повышенную усталость, артралгию, лихорадку. Безусловно, они не специфичны, однако всегда сопровождают саркоидоз печени [12, 13]. У 15% пациентов возможны боли в верхнем правом квадранте живота, что, по-видимому, является следствием растяжения глассоновой капсулы из-за гепатомегалии. Типичное проявление саркоидоза печени – развитие холестаза [2]. Менее чем у 5% пациентов возможна желтуха [11]. У 60-80% пациентов с саркоидозом печени повышается ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) и, хотя этот тест недостаточно чувствителен и специфичен, он является арбитражным при диагностике саркоидоза печени.

Считается, что уровень АПФ отражает тяжесть саркоидоза. АПФ выявляется положительным у 68% пациентов с саркоидозом 1 стадии, у 86% – на 2 стадии и более чем у 90% – при 3 стадии заболевания. Однако у пациентов, получающих глюкокортикоиды, показатели АПФ могут быть в пределах нормальных значений [19-21].

Поскольку в практике патологоанатома саркоидоз печени встречается редко, нами проведен анализ архивного секционного материала Гродненского областного патологоанатомического бюро.

Цель исследования – представить морфологические признаки и особенности поражения печени при саркоидозе.

Материалы и методы

Объектом исследования были фрагменты печени пациента, умершего вследствие генерализованного саркоидоза.

Кусочки печени, предназначенные для световой микроскопии, фиксировали 10% раствором формалина, после проводки заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по Ван-Гизону.

Результаты и обсуждение

Характерными морфологическими чертами саркоидной гранулемы является отсутствие казеозного некроза и экссудативного воспаления, раннее развитие склероза и гиалиноза. Клеточный инфильтрат в гранулеме представлен эпителиоидными и гигантскими многоядерными клетками (клетками Пирогова-Лангханса и типа инородных тел), а также макрофагами и лимфоцитами. Особенность гранулемы – ее однотипность строения независимо от органа, в котором она возникает.

Формирование гранулем в печени при саркоидозе, как и в других органах, проходит в несколько этапов. Вначале в очаге повреждения происходит накопление моноцитов и макрофагов, формируются макрофагальные гранулемы (рис. 1).

В центральных зонах гранулем могут встречаться эозинофильные массы, напоминающие фибриноидный некроз. В дальнейшем за счет клеточных трансформаций образуются эпителиоидные клетки и гранулема, которая называется эпителиоидно-клеточной (рис. 2). При слиянии эпителиоидных клеток (и макрофагов) образуются гигантские многоядерные клетки. Так происходит формирование гигантоклеточных гранулем (рис. 3).

Для саркоидоза характерно раннее развитие волокнистой соединительной ткани в гранулеме. Процесс фибрирования начинается с появления аргирофильных волокон, затем формируют-

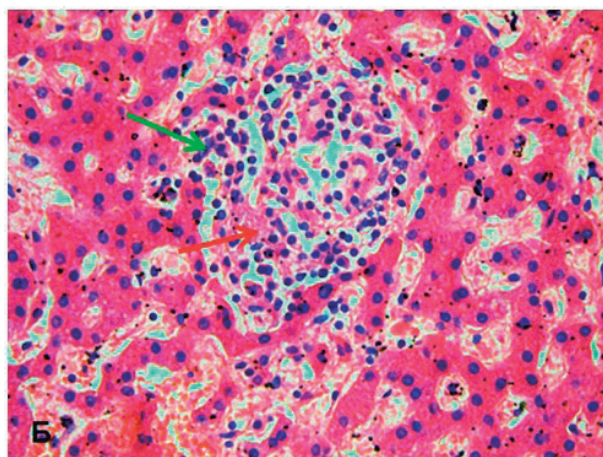
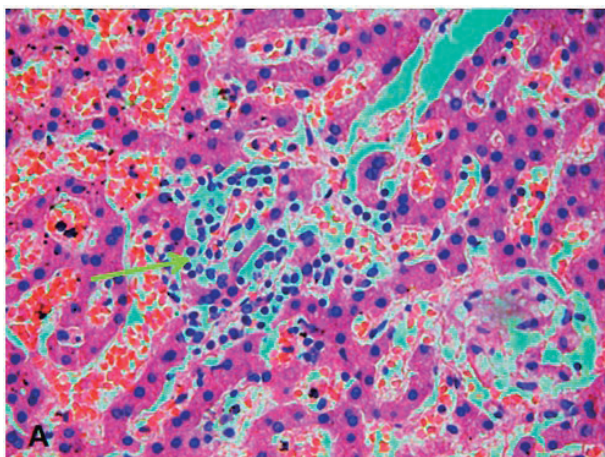


Рисунок 1. – Макрофагальная гранулема: 1А – очаговое скопление моноцитов и макрофагов (желтая стрелка); 1Б – формирование четко очерченной гранулемы (зеленая стрелка); 1Б – эозинофильные массы, напоминающие фибриноидный некроз (красная стрелка). Окр.: гематоксилином и эозином. ×200

Figure 1. – Macrophage granuloma: 1A – focal accumulation of monocytes and macrophages (yellow arrow); 1B – the formation of a clearly defined granuloma (green arrow); 1B – eosinophilic masses resembling fibrinoid necrosis (red arrow). Coloring: hematoxylin and eosin. ×200

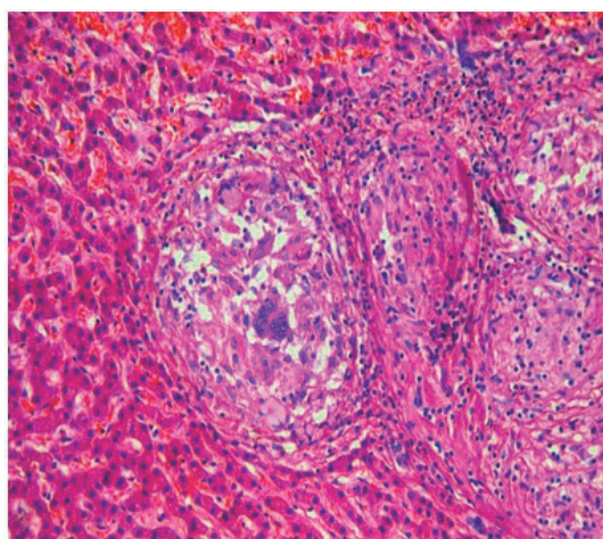
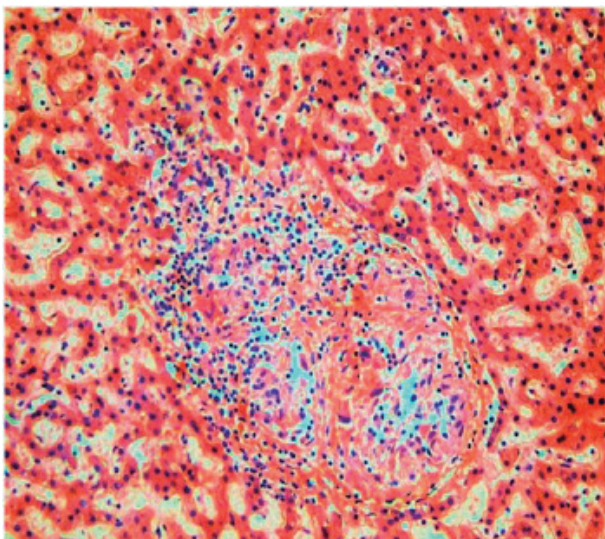


Рисунок 2. – Эпителиоидно-клеточная гранулема: очаговое скопление моноцитов, макрофагов и эпителиоидных клеток; очаговый склероз и гиалиноз. Окр.: гематоксилином и эозином. ×200

Figure 2. – Epithelioid cell granuloma: focal accumulation of monocytes, macrophages and epithelioid cells; focal sclerosis and hyalinosis. Coloring: hematoxylin and eosin. ×200

Рисунок 3. – Гигантоклеточная гранулема: гигантская многоядерная клетка типа инородных тел, очаговое скопление моноцитов, макрофагов и эпителиоидных клеток; очаговый склероз и гиалиноз. Окр.: гематоксилином и эозином. ×200

Figure 3. – Giant cell granuloma: a giant multinuclear cell such as foreign bodies, focal accumulation of monocytes, macrophages and epithelioid cells; focal sclerosis and hyalinosis. Coloring: hematoxylin and eosin. ×200

ся быстро созревающие коллагеновые волокна и рано возникает гиалиноз (рис. 4, 5).

В гранулеме может происходить фибриноидное набухание соединительнотканых волокон с их некробиозом без выпадения фибрина и без образования казеозного некроза.

Гранулемы локализуются внутри долек и в портальных трактах, обычно располагаясь обособленно. При их многочисленности они довольно четко отграничены от окружающей ткани (рис. 6).

При слиянии гранул формируются очаги разного размера, видимые невооруженным глазом (рис. 7). Это может привести к значительным нарушениям функции органа и развитию ослож-

нений, в первую очередь холестаза и внутрипеченочной портальной гипертензии.

При визуализации саркоидоза печени методами УЗИ, КТ, МРТ могут выявляться гепатомегалия и множественные мелкие гипоинтенсивные очаги в печени. В этих случаях требуется исключить в первую очередь метастатическое поражение печени, рак печени, лимфогранулематоз, а также генерализованный гематогенный туберкулез. Длительно протекающий саркоидоз печени может привести к развитию портальной гипертензии и цирроза печени [1].

Уровень смертности от саркоидоза составляет около 1-5%. Смерть обычно наступает при

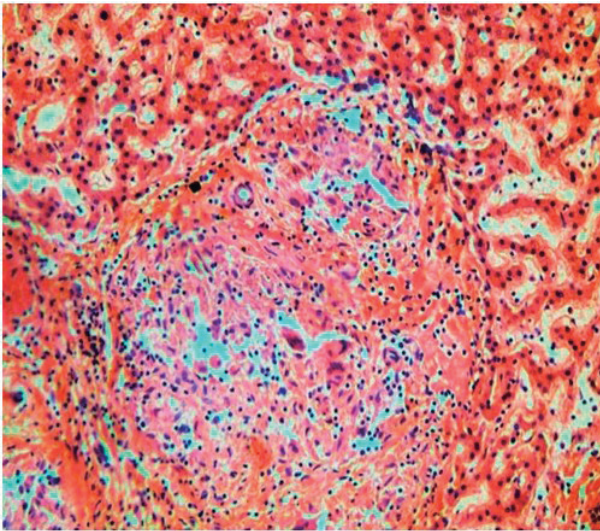


Рисунок 4. – Гигантклеточная гранулема с выраженным склерозом и гиалинозом. Окр.: гематоксилином и эозином. ×200

Figure 4. – Giant cell granuloma with severe sclerosis and hyalinosis. Coloring: hematoxylin and eosin. ×200

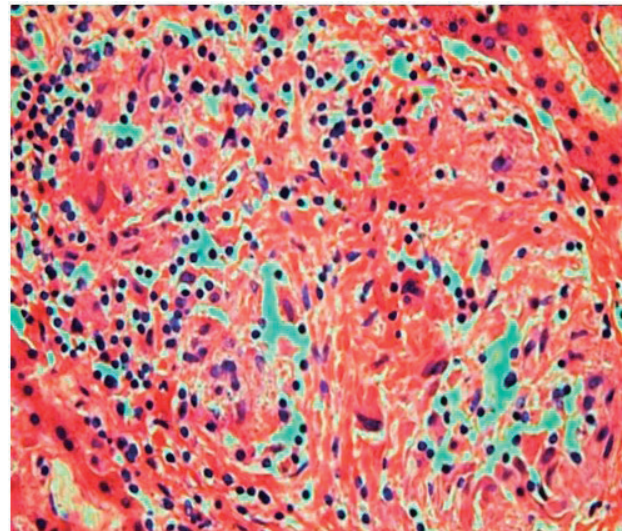


Рисунок 5. – Резко выраженный склероз и гиалиноз гранулемы. Окр.: гематоксилином и эозином. ×400

Figure 5. – Pronounced sclerosis and hyalinosis of granuloma. Coloring: hematoxylin and eosin. ×400

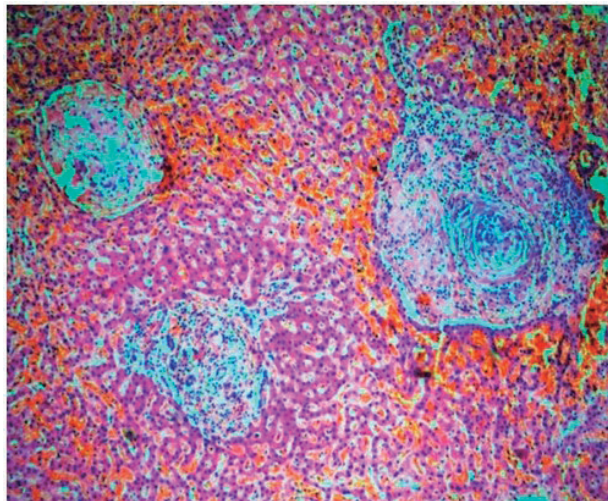


Рисунок 6. - Обособленно лежащие гранулемы. Окр.: гематоксилином и эозином. ×100

Figure 6. - Separately lying granulomas. Coloring: hematoxylin and eosin. ×100

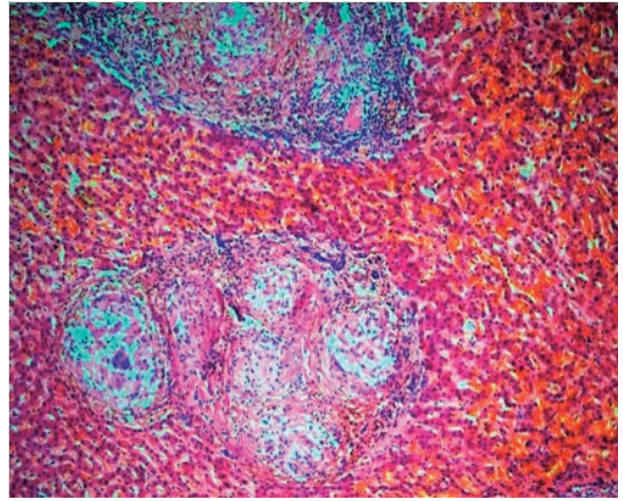


Рисунок 7. – Сливающиеся между собой гранулемы. Окр.: гематоксилином и эозином. ×100

Figure 7. – Merging granulomas. Coloring: hematoxylin and eosin. ×100

генерализации процесса и обусловлена поражением легких и сердца, а не вовлечением печени в патологический процесс [13-16].

В настоящее время нет стандартных протоколов лечения пациентов с саркоидозом печени [1]. Как правило, лечение включает глюкокортикостероиды и препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Доказано, что применение кортикостероидов способствует уменьшению гранулем и, как следствие этого, – уменьшению болевого синдрома из-за гепатомегалии [22]. Показанием для назначения кортикостероидов при саркоидозе печени может быть повышенная утомляемость, лихорадка, потеря веса, зуд кожных покровов. При умеренных симптомах назначают преднизолон в дозе 10-20 мг в сутки. У пациентов с тяжелым

состоянием, с выраженной лимфоаденопатией в области ворот печени дозировка увеличивается до 20-40 мг в сутки [23, 24]. Продолжительность терапии зависит от регресса симптомов. Ряд авторов считают, что терапия глюкокортикоидами в стабильной дозе должна продолжаться не менее 12 недель, а затем возможно постепенное снижение дозы препарата [25]. Учитывая широкий спектр побочных эффектов глюкокортикостероидов, имеются работы, показывающие эффективность и большую безопасность применения будесонида. Некоторые авторы считают, что при саркоидозе показано применение УДХК, особенно при наличии симптомов холестаза. Так, в одном из исследований у пациентов с саркоидозом сравнивалась терапия плацебо с терапией пред-

низолона и УДХК, была продемонстрирована положительная динамика в снижении уровня аминотрансфераз, уменьшении зуда у пациентов, получающих УДХК. Обычная дозировка УДХК при саркоидозе печени составляет 15 мг на 1 кг веса в день [26]. При неэффективности и/или невозможности применения глюкокортикоидов в качестве препаратов второй линии обсуждается использование азатиоприна, метотрексата, циклоспорина, инфиксимаба и др. В то же время до сих пор нет доказательной базы, свидетельствующей об эффективности их применения [18].

Некоторые авторы отдают предпочтение стероидам и азатиоприну, не рекомендуя назначение метотрексата [27].

Выводы:

1. Клинико-лабораторные методы диагностики, включая инструментальные методы визуализации, не позволяют точно идентифицировать саркоидоз печени.
2. Морфологическая диагностика очаговых поражений печени – наиболее точный и ранний методом диагностики саркоидоза печени.

References

1. Santosa A, Wong CF, Koh LW. Multisystemic sarcoidosis-important lessons learnt from one of the great imitators. *BMJ Case Reports*. 2019;12(3):e227929. doi: 10.1136/bcr-2018-227929.
2. Tadros M, Forouhar F, Wu GY. Hepatic Sarcoidosis. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2013;1:87-93. doi: 10.14218/JCTH.2013.00016.
3. Culver DA. Sarcoidosis. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2012;32(4):487-511. doi: 10.1016/j.iac.2012.08.005.
4. Baughman RP, Lower EE. Sarcoidosis. In: Dennis K, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008. Chap. 175; p. 910-913.
5. Coash M, Forouhar F, Wu CH, Wu GY. Granulomatous liver diseases: A review. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2012;111(1):3-13. doi: 10.1016/j.jfma.2011.11.023.
6. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *New England Journal of Medicine*. 2007;357:2153-2165. doi: 10.1056/NEJMra071714.
7. Zissel G, Prasse A, Müller-Quernheim J. Immunologic response of sarcoidosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;31(4):390-403. doi: 10.1055/s-0030-1262208.
8. Chesnutt MS, Gifford AH, Prendergast TJ. Pulmonary disorders. In: McPhee SJ, Papadakis MA, eds. *Current medical diagnosis & treatment*. New York: McGraw-Hill Companies; 2010. Chap. 9; p. 671-880.
9. Lazarus A. Sarcoidosis: Epidemiology, Etiology, Pathogenesis, and Genetics. *Disease-a-Month*. 2009;55(11):649-660. doi: 10.1016/j.disamonth.2009.04.008.
10. Chen ESD, Moller DR. Sarcoidosis. In: Imboden JB, Hellmann DB, Stone JH. *Current Rheumatology Diagnosis and Treatment: Rheumatology*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2013. Chap 54.
11. Dulai PS, Rothstein RI. Disseminated sarcoidosis presenting as granulomatous gastritis: A clinical review of the gastrointestinal and hepatic manifestations of sarcoidosis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2012;46(5):367-374. doi: 10.1097/MCG.0b013e318247106b.
12. Harder H, Büchler MW, Fröhlich B, Ströbel P, Bergmann F, Neff W, Singer MV. Extrapulmonary sarcoidosis of liver and pancreas: A case report and review of literature. *World Journal of Gastroenterology*. 2007;13(17):2504-2509. doi: 10.3748/wjg.v13.i17.2504.
13. Israel HL, Margolis ML, Rose LJ. Hepatic granulomatosis and sarcoidosis – Further observations. *Digestive Diseases and Sciences*. 1984;29(4):353-356. doi: 10.1007/bf01318522.
14. Vanatta JM, Modanlou KA, Dean AG, Nezakatgoo N, Campos L, Nair S, Eason JD. Outcomes of orthotopic liver transplantation for hepatic sarcoidosis: An analysis of the United Network for organ sharing/organ Procurement and Transplantation Network data files for a comparative study with cholestatic liver diseases. *Liver Transplantation*. 2011;17(9):1027-1034. doi: 10.1002/lt.22339.
15. Blich M, Edoute Y. Clinical manifestations of sarcoid liver disease. *Journal Gastroenterology & Hepatology*. 2004;19(7):732-737. doi: 10.1111/j.1440-1746.2003.03335.x.
16. Malhotra A, Naniwadekar A, Sood G. Hepatobiliary and pancreatic: Cirrhosis secondary to hepatic sarcoidosis. *Journal Gastroenterology & Hepatology*. 2008;23(12):1942. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05707.x.
17. Gupta S, Faughnan ME, Prud'homme GJ, Hwang DM, Munoz DG, Kopplin P. Sarcoidosis complicated by cirrhosis and hepatopulmonary syndrome. *Canadian Respiratory Journal*. 2008;15(3):124-126. doi: 10.1155/2008/412836.
18. Cremers J, Drent M, Driessen A, Nieman F, Wijnen P, Baughman R, Koek G. Liver-test abnormalities in sarcoidosis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2012;24(1):17-24. doi: 10.1097/MEG.0b013e318247106b.
19. Silverstein E, Friedland J, Kitt M, Lyons HA. Increased serum angiotensin converting enzyme activity in sarcoidosis. *Israel Journal of Medical Sciences*. 1977;13(10):995-1000.
20. Lieberman, J. Elevation of serum angiotensin converting enzyme (ACE) level in sarcoidosis. *American Journal of Medicine*. 1975;59(3):365-72. doi: 10.1016/0002-9343(75)90395-2.
21. Studdy PR, Bird R. Serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis – its value in present clinical practice. *Annals of Clinical Biochemistry*. 1989;26(Pt 1):13-18. doi: 10.1177/000456328902600102.
22. Moller DR. Treatment of sarcoidosis – from a basic science point of view. *Journal of Internal Medicine*. 2003;253(1):31-40. doi: 10.1046/j.1365-2796.2003.01075.x.
23. Ebert EC, Kierson M, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of sarcoidosis. *American Journal of Gastroenterology*. 2008;103(12):3184-3192. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02202.x.
24. Rose AS, Tielker MA, Knox KS. Hepatic, Ocular, and Cutaneous Sarcoidosis. *Clinics in Chest Medicine*. 2008;29(3):509-524. doi: 10.1016/j.ccm.2008.03.008.
25. MacArthur KL, Forouhar F, Wu GY. Intra-abdominal complications of sarcoidosis. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2010;109(7):484-492. doi: 10.1016/S0929-6646(10)60082-4.
26. Bakker GJ, Haan YC, Maillette de Buy Wenniger LJ, Beuers U. Sarcoidosis of the liver: to treat or not to treat? *Netherlands Journal of Medicine*. 2012;70(8):349-356.
27. Modaresi EJ, Culver D, Plesec T, John B. Clinical presentation and protocol for management of hepatic sarcoidosis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2015;9(3):349-358. doi: 10.1586/17474124.2015.958468.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторах:

Прокопчик Николай Иванович, канд. мед. наук, доцент; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: prokopni@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9319-9896

Цыркунов Владимир Максимович, д-р мед. наук, профессор; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: tvn111@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9366-6789

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about authors:

Prokopchik Nikolaj, PhD (Medicine), Associate Professor; Grodno State Medical University; e-mail: prokopni@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9319-9896

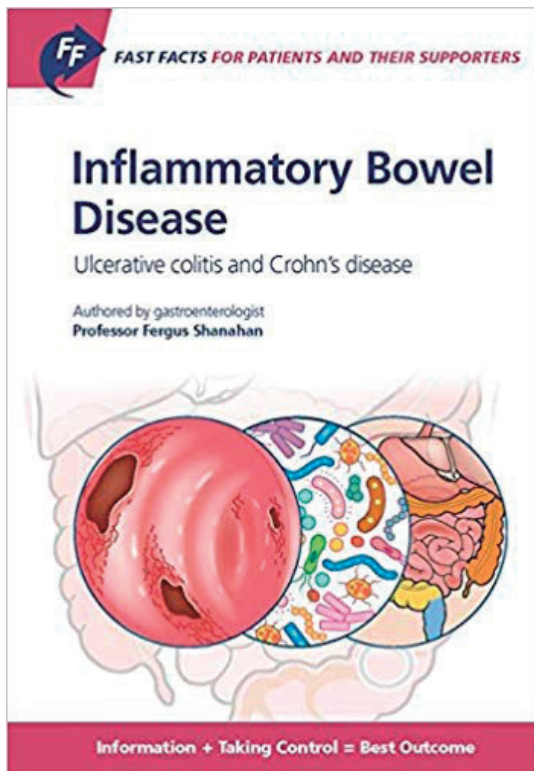
Tsyrkunov Vladimir, PhD, MD (Medicine), Professor; Grodno State Medical University; e-mail: tvn111@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9366-6789

Поступила: 31.08.2019

Принята к печати: 02.10.2019

Received: 31.08.2019

Accepted: 02.10.2019



Shanahan, F. Inflammatory Bowel Disease for Patients and their Supporters: Ulcerative colitis and Crohn's disease / F. Shanahan. – Health Press in S. Karger AG, 2019. – 48 p. – ISBN 13: 978-3318065411.

Inflammatory bowel disease (IBD) is in fact two long-term conditions – ulcerative colitis or Crohn's disease – that cause problems in the digestive system. No two patients with IBD have the same experience. How the disease progresses, the type of complications and the response to treatment all differ from person to person. The information in this booklet is designed to help you and your family better understand your IBD, its treatment and how you can help yourself. With simple clear illustrations, explanation of medical terms and space to write down the questions you want to ask your doctor or nurse, this resource will help you take control of your condition.