



АУТОИММУННЫЕ ХОЛЕСТАТИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ

В. М. Цыркунов, Н. И. Прокопчик, В. П. Андреев

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

В обзоре представлены литературные данные и оригинальные результаты световой и электронной микроскопии патоморфологических изменений желчных протоков при первично склерозирующем холангите (ПСХ), аутоиммунном склерозирующем холангите, ассоциированном с иммуноглобулином G4 (IgG4) и перекрестных (оверлап) аутоиммунных холестатических синдромах перекрытия: ПСХ + хронический аутоиммунный гепатит (ХАГ); ПСХ + первичный билиарный цирроз печени (ПБЦ).

Ключевые слова: желчные протоки, аутоиммунный холангит, морфология.

AUTOIMMUNE CHOLESTATIC LESIONS OF BILIARY DUCTS

V. M. Tsyркunov, N. I. Prokopchik, V. P. Andreev

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

The review presents literature data and original findings of light and electron microscopy of pathomorphological changes in the bile ducts in primary sclerosing cholangitis (PSC), immunoglobulin G4 (IgG4)-associated autoimmune sclerosing cholangitis and overlap syndromes: PSC + chronic autoimmune hepatitis (AIH); PSC + primary biliary cirrhosis (PBC).

Keywords: bile ducts, autoimmune cholangitis, morphology.

Автор, ответственный за переписку:

Цыркунов Владимир Максимович, д-р мед. наук, проф.;
Гродненский государственный медицинский университет;
e-mail: tvm111@mail.ru

Corresponding author:

Tsyркunov Vladimir, PhD, MD (Medicine), Professor; Grodno
State Medical University;
e-mail: tvm111@mail.ru

Для цитирования:

Цыркунов, В. М. Аутоиммунные холестатические поражения желчных протоков / В. М. Цыркунов, Н. И. Прокопчик, В. П. Андреев // Гепатология и гастроэнтерология. 2021. Т. 5, № 2. С. 99-100. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2021-5-2-99-100>

For citation:

Tsyркunov VM, Prokopchik NI, Andreev VP. Autoimmune cholestatic lesions of the gallery. Hepatology and Gastroenterology. 2021;5(2):99-100. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2021-5-2-99-100>

Среди группы аутоиммунных поражений желчевыводящей системы печени принято выделять первично склерозирующий холангит (ПСХ), аутоиммунный склерозирующий холангит, ассоциированный с иммуноглобулином G4 (IgG4) и перекрестные (оверлап, overlap) аутоиммунные синдромы (или синдромы перекрытия), включающие сочетание ПСХ с хроническим аутоиммунным гепатитом и ПСХ с первичным билиарным циррозом печени (ПБЦ) [1, 2].

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ)

ПСХ – хроническое холестатическое заболевание печени, характеризующееся прогрессирующим фиброзом с облитерацией просветов желчных протоков (ЖП) и с последующим развитием цирроза печени (ЦП). При ПСХ склеротические изменения преобладают над воспалительными. Причины ПСХ неизвестны [1].

ПСХ – редкое заболевание с географическими особенностями распространения. Распространенность в США оценивается от 1 до 16 на 100 000 человек. Приблизительно у 80% пациентов с диагнозом ПСХ имеются сопутствующие

воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит). При ПСХ преобладают мужчины 2:1, средний возраст постановки диагноза обычно составляет от 30 до 40 лет. У пациентов с патологией кишечника распространенность ПСХ оценивается примерно в 5% [2].

ПСХ – редкое идиопатическое прогрессирующее заболевание ЖП, характеризующееся воспалением и разрушением внутривнутрипеченочных и внепеченочных ЖП и приводящее к прогрессирующему фиброзу печени [3].

Номенклатура разных ветвей билиарного эпителия печени человека относится к классификации, первоначально предложенной Людвигом в 1987 г. [4]. Таким образом, ЖП делятся по диаметру: желчные протоки (холангиолы) (<15 мкм), междольковые протоки (15-100 мкм), септальные протоки (100-300 мкм), плоские (или зональные) протоки (300-400 мкм), сегментарные протоки (400-800 мкм) и печеночные протоки (>800 мкм). На периферии портального тракта ЖП, которые полностью состоят из холангиоцитов, пересекают ограничивающую пластинку и продолжают каналом Геринга. Последний выстлан как гепатоцитами, так и холангиоцитами,

представляет собой физическую связь между желчными канальцами, образованными апикальной мембраной гепатоцитов, и желчным деревом (рис. 1-4, 6) [5].

Этиология ПСХ неизвестна, несмотря на значительный вес генетического происхождения [6, 7]. Иммунологически опосредованный процесс подтверждается известными ассоциациями с человеческими лейкоцитарными антигенами. Одна из теорий включает бактериальную транслокацию из кишечника в желчное дерево (часто ассоциированную с язвенным колитом), основанную на животной модели избыточного бактериального роста. Установлены определенные генные мутации, включая мутации трансмембранного рецептора кистозного фиброза (CFTR), которые также были связаны с развитием ПСХ [8].

Согласно комментариям авторов предложенной схемы развития ПСХ (рис. 5), по часовой стрелке на рисунке показаны 6 стадий патогенеза (от исходных факторов – верхняя правая часть рисунка, до осложнений, связанных с патологией печени (верхняя левая часть), представленными в основном стриктурами ЖП, ЦП и холангиокарциномой (ХК) [9].

Идентифицировано более 20 генов восприимчивости, влияние которых на развитие ПСХ составляет менее 10%, а с учетом будущих открытий генов риск составит более 50%. До сих пор окончательно не установлена связь между поражением кишечника и печени при ПСХ. Более ранние теории связывали развитие ПСХ с возможной «утечкой» провоспалительных бактериальных липополисахаридов (ЛПС, LPS), способных задействовать врожденные иммун-

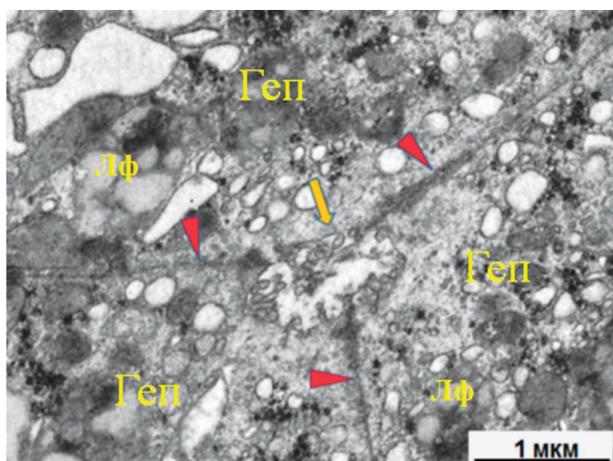


Рисунок 1. – Электронограмма трех контактирующих гепатоцитов (Геп), ограничивающих желчный капилляр (стрелка). Цитолеммы гепатоцитов (наконечники стрелки), многочисленные гранулы липофусцина (Лф)
Figure 1. – Electronogram of three contacting hepatocytes (Gen), limiting the bile capillary (arrow). Cytolemma of hepatocytes (arrowheads), numerous granules of lipofuscin (Лф)

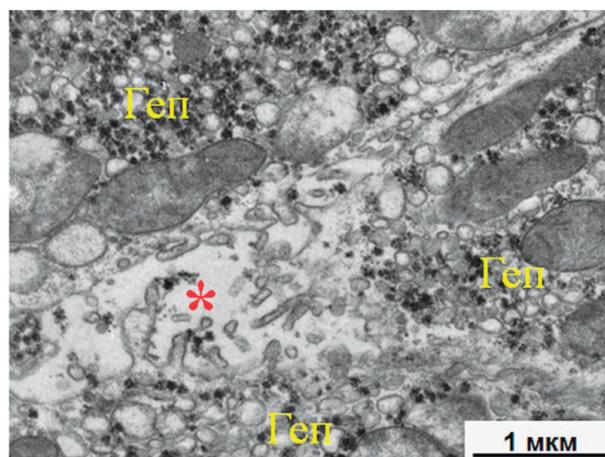


Рисунок 2. – Электронограмма трех гепатоцитов (Геп), ограничивающих расширенный желчный капилляр (звездочка) с разрушающимися микроворсинками и десмосомами
Figure 2. – Electronogram of three hepatocytes (Gen) limiting the dilated bile capillary (asterisk) with disintegrating microvilli and desmosomes

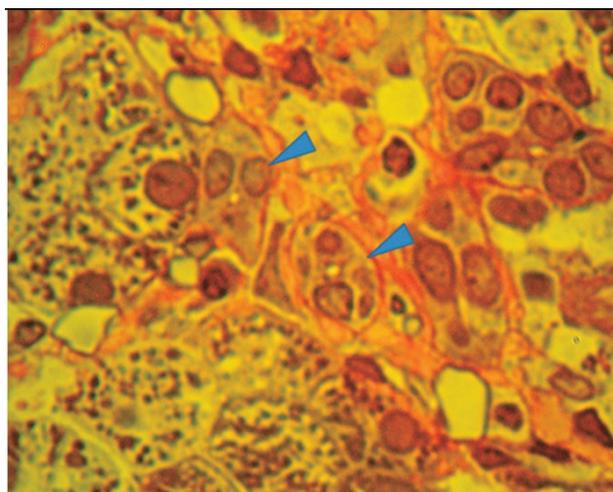


Рисунок 3. – Фрагмент портального тракта. Холангиолы, образованные двумя гепатоцитами (обозначены синими наконечниками стрелки).
Figure 3. – Fragment of the portal tract. Cholangioli formed by two hepatocytes (indicated by blue arrowheads)

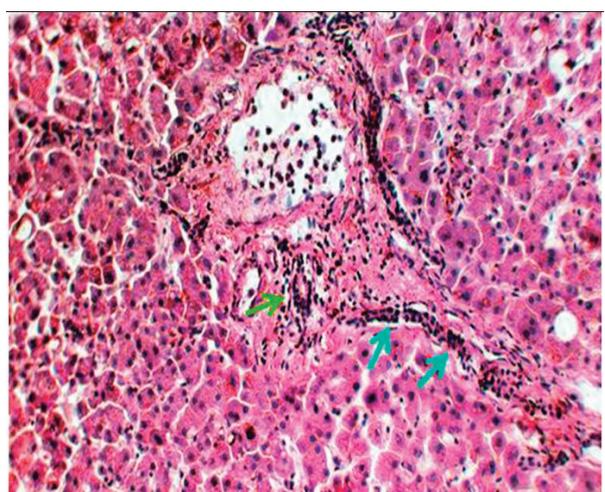


Рисунок 4. – Междольковый (зональный) желчный проток (зеленая стрелка) и септальный проток (синие стрелки). Окр.: гематоксилином и эозином. ×200
Figure 4. – Interlobular (zonal) bile duct (green arrow) and septal duct (blue arrows). Environment: hematoxylin and eosin. ×200

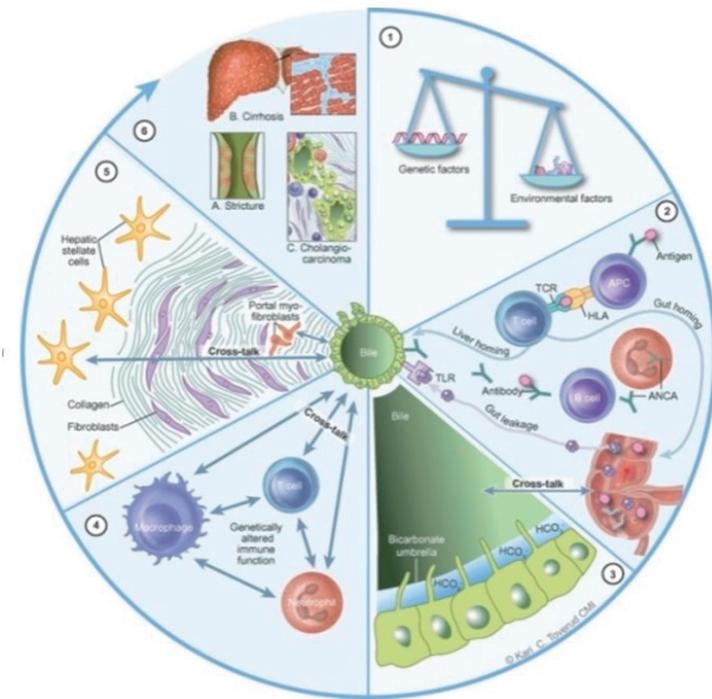


Рисунок 5. – Комплексный обзор патофизиологии ПСХ [9]
Figure 5. – Comprehensive review of the pathophysiology of PSC [9]

ные ответы (посредством передачи сигналов толл-подобных рецепторов). Однако сильные ассоциации человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), обнаруженные в генетических исследованиях, показали значительное участие адаптивных иммунных ответов, определяя, какие антигены могут быть представлены Т-клеточному рецептору (TCR). Полагают, что антигены кишечного происхождения являются потенциальными триггерами этих ответов, и активированные Т-клетки могут мигрировать в печень и в кишечник после клональной экспансии из-за перекрывающихся профилей молекул ад-

гезии эндотелия кишечника и печени (MadCAM-1 и VCAM-1) вместе с секрецией лиганда (CCL25, Chemokine CC) [10]. Кроме того, антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA), часто выявляемые при ПСХ, могут отражать ответы В-клеток на антигены кишечного происхождения [11, 12].

Доказано участие токсичности самой желчи, состав которой формируется в процессе кишечно-микробного метаболизма – перекрестного взаимодействия кишечника и печени [13]. Однако холангиоциты защищены от токсичности желчных кислот несколькими механизмами, один из которых – слой бикарбоната (HCO_3^-) – своеобразного «зонтика», образованного при участии Na^+ -независимого анионита $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ (AE2) и активных Cl^- переносчиков, в первую очередь регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе, управляемого АТФ, и канала аноктамина 1, управляемого Ca^{++} [14].

Реснички холангиоцитов представляют сенсорные органеллы, проходящие от апикальной мембраны в просвет ЖП (рис. 6). Известно, реагируют ли реснички холангиоцитов на желчные кислоты. TGR5 (Gpbar-1) представляет мембраносвязанный рецептор желчных кислот, экспрессируется в билиарных эпителиальных клетках и способствует секреции хлоридов в эпителиальных клетках желчного пузыря. TGR5 локализуется в первичных ресничках холангиоцитов, играя важную роль в регуляции концентрации и состава желчных кислот с образованием ЖП.

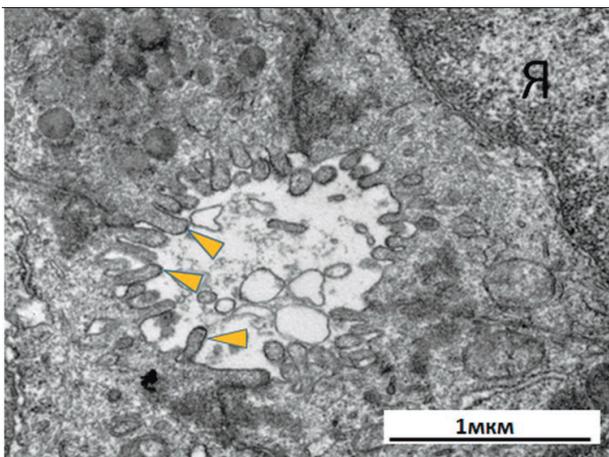


Рисунок 6. – Реснички холангиоцитов (наконечники стрелок), Я – ядро холангиоцита
Figure 6. – Cilia of cholangiocytes (arrowheads), Я – cholangiocyte nucleus

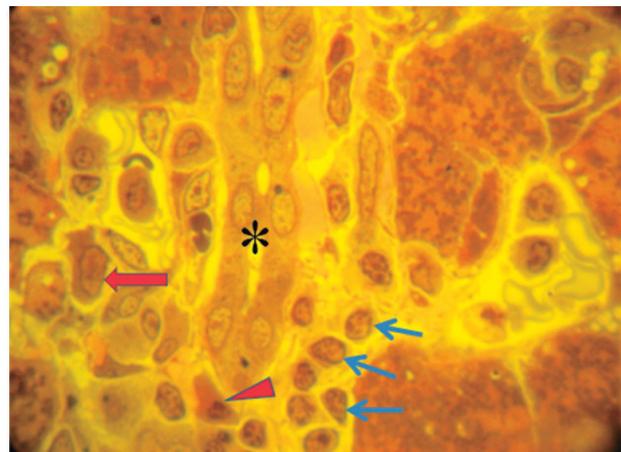


Рисунок 7. – Т-клетки (синие стрелки), макрофаг (красная стрелка) и нейтрофил рядом с продольно срезаным мелким желчным протоком (звездочка). Полупонный срез. Окр.: азур II – основной фуксин. ×1200
Figure 7. – T cells (blue arrows), macrophage (red arrow) and neutrophil next to a longitudinally cut small bile duct (asterisk). Semi-thin cut. Col.: azur II – the main fuchsin. ×1200

Полагают, что рецептор желчных кислот TGR5, экспрессируясь в ресничках билиарного эпителия, может участвовать в регуляции трансмембранной проводимости кистозного фиброза (CFTR) [15, 16]. В непосредственной близости от ЖП при ПСХ обнаруживаются несколько видов иммунных клеток, в первую очередь Т-клетки, макрофаги и нейтрофилы, точное участие которых остается неизвестным, но ключевой момент – их вероятное участие и перекрестная связь с фенотипом активированных холангиоцитов (рис. 7) [17, 18, 19].

Хроническое повреждение совпадает с общими механизмами развития фиброза с участием звездчатых клеток печени и портальных миофибробластов во взаимосвязи с холангиоцитами, что до сих пор не было определено (рис. 8) [20].

Выделяют ПСХ с отрицательными АМА (-), как вариант ПСХ у пациентов с клиническими и гистопатологическими данными, соответствующими

ПСХ без АМА (+), при котором течение заболевания может быть более тяжелым, чем АМА-положительное. Однако нет достаточных доказательств, чтобы считать, что АМА-отрицательный ПСХ существенно отличается от АМА-положительного и является отдельным заболеванием, которое следует выделить в классификации. В последние годы пересматриваются некоторые сомнительные представления о значении аутоантител при ПСХ, ПБЦ и синдроме перекрытия (ПБЦ-АИГ) [21].

Дифференциальная диагностика ХАПП, особенно с наличием признаков синдрома ВПХ, без результатов комплексного клинико-лабораторного, иммунологического и морфологического исследования весьма затруднительна [22].

Изолированный ПСХ малых протоков диагностируется при наличии у пациента воспалительного заболевания кишечника, если признаки биопсии характерны для ПСХ, при наличии нор-

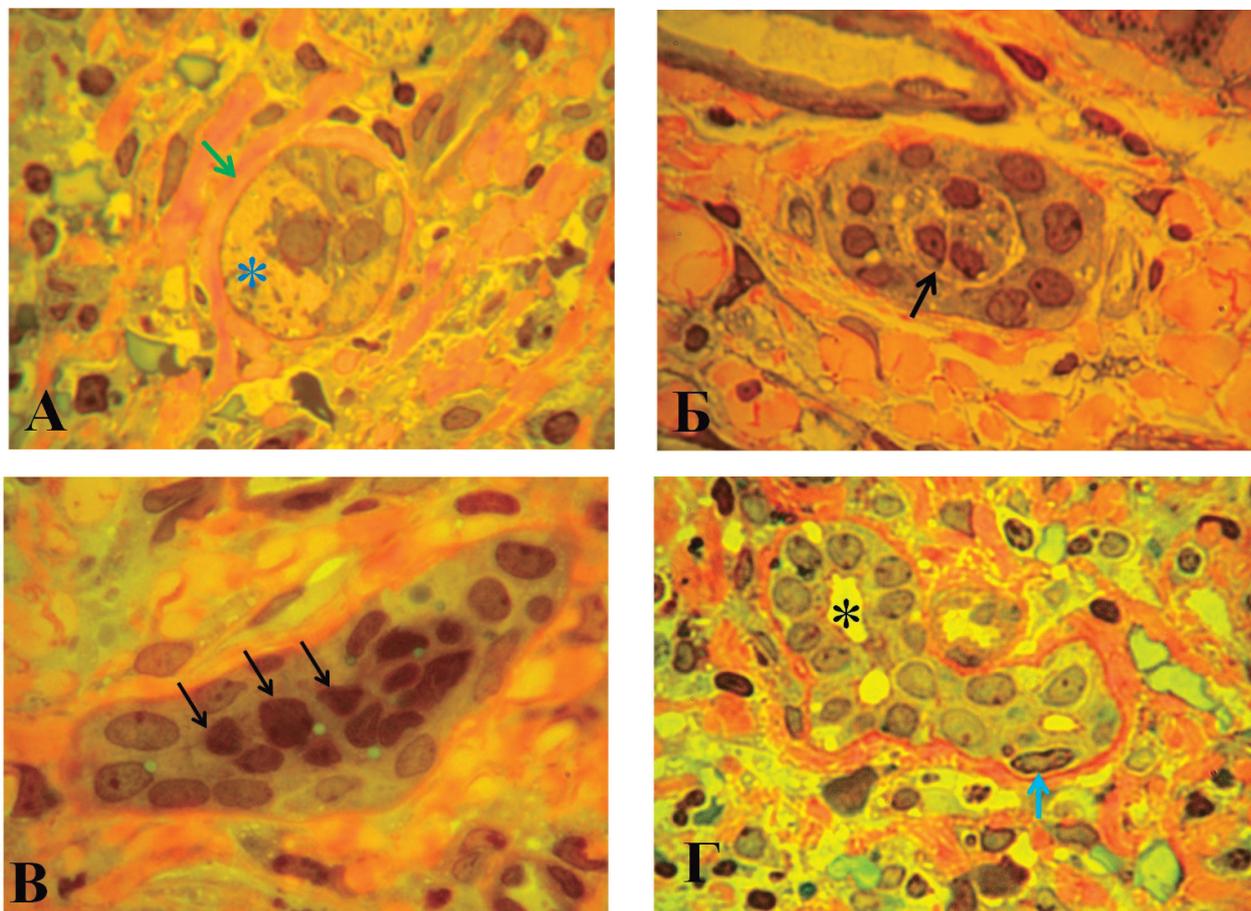


Рисунок 8. – А. Холангиола, окруженная пучками коллагеновых волокон (зеленая стрелка). Один из холангиоцитов (звездочка) с признаком отека и деструкции закрыл просвет холангиолы. Б. Перитубулярный фиброз. Обтурация просвета междолькового желчного протока разрушающимися эпителиальными клетками (стрелка). В. Косой срез междолькового желчного протока, просвет которого заполнен клетками с гиперхромными полиморфными ядрами (стрелки). Г. Междольковый желчный проток, окруженный фиброзной капсулой, с признаками деструкции эпителиальных клеток. Синей стрелкой обозначен лимфоцит в тесном контакте с эпителием протока, звездочкой – просвет протока. Полутолстые срезы. Окр.: азур II – основной фуксин. $\times 1000$
Figure 8. – A. Cholangiolar surrounded by bundles of collagen fibers (green arrow). One of the cholangiocytes (asterisk), with signs of edema and destruction, closed the lumen of the cholangiolar. B. Peritubular fibrosis. Obturation of the lumen of the interlobular bile duct with disintegrating epithelial cells (arrow). C. Oblique section of the interlobular bile duct, the lumen of which is filled with cells with hyperchromatic polymorphic nuclei (arrows). D. Interlobular bile duct, surrounded by a fibrous capsule, with signs of destruction of epithelial cells. The blue arrow indicates a lymphocyte in close contact with the duct epithelium, an asterisk – the duct lumen. Semi-thin slices. Col.: azur II – main fuchsin. $\times 1000$

мальной холангиограммы. При выявлении дуктопении (отсутствие межлобулярных ЖП в малых воротных путях), выявленной гистологически, но при отсутствии ПСХ, патологии кишечника и других специфических холестатических синдромов (лекарственная реакция, саркоидоз), вероятный диагноз – идиопатическая дуктопения взрослого возраста.

Морфологическая диагностика ПСХ основывается на признаках поражения средних и крупных внутрипечёночных ЖП (не мелких), а также внепечёночных ЖП, иногда и желчного пузыря; на наличии разрастания соединительной ткани вокруг внутрипечёночных ЖП и облитерации их просветов; преобладании склеротических изменений над воспалительными; слабо выраженном поражении мелких ЖП, изменения которых – вторичные по отношению к фиброзно-облитерирующему холангиту более крупных протоков (рис. 9, 10).

При микроскопическом исследовании установлено, что балочное строение печени сохра-

нено. Портальные тракты расширены за счет фиброза, при этом соединительная ткань разрастается преимущественно вокруг ЖП. Просветы протоков представляются резко суженными, местами практически не контурируются, а определяются лишь скопления холангиоцитов.

Диффузно определяется слабо выраженный, местами умеренно выраженный перисинусоидальный фиброз, а также слабо выраженный фиброз стенок центральных вен (рис. 11, 12).

Воспалительная реакция внутри долек выражена слабо и носит очаговый характер. В двух дольках печени обнаружена крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, локализуемая преимущественно во 2 и 3 зонах долек (рис. 13). Имеются морфологические признаки, свидетельствующие о формировании синусоидальной портальной гипертензии.

На рисунке 14 отмечена резко выраженная экспрессия цитокератина 7 (СК7) – маркера фенотипа холангиоцитов с высокой пролиферативной активностью.

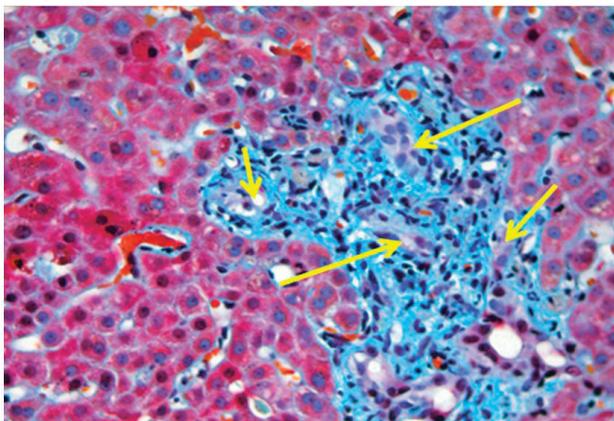


Рисунок 9. – ПСХ: фиброз портального тракта, перидуктальный фиброз; очаговая пролиферация билиарного эпителия (стрелки); лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация портального тракта. Окр.: MSB. ×400
Figure 9. – PSC: fibrosis of the portal tract, periductal fibrosis; focal proliferation of the biliary epithelium (arrows); lymphoid-histiocytic infiltration of the portal tract. Col.: MSB. ×400

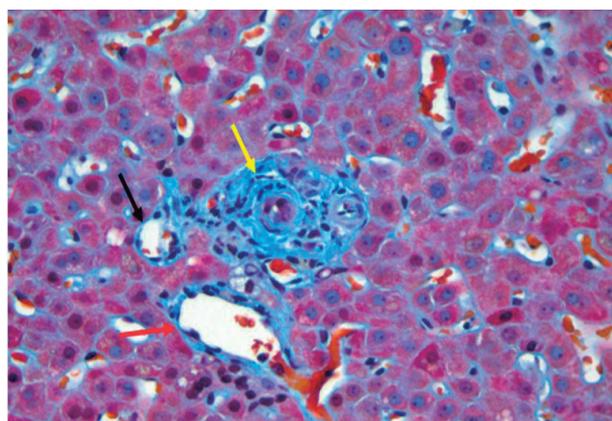


Рисунок 10. – ПСХ: фиброз портального тракта, преимущественно перидуктальный, просвет протока щелевидный (желтая стрелка); артерия – черная стрелка, вена – красная стрелка. Окр.: MSB. ×400
Figure 10. – PSC: fibrosis of the portal tract, mainly periductal, the lumen of the duct is slit-like (yellow arrow); artery – black arrow, vein – red arrow. Col.: MSB. ×400

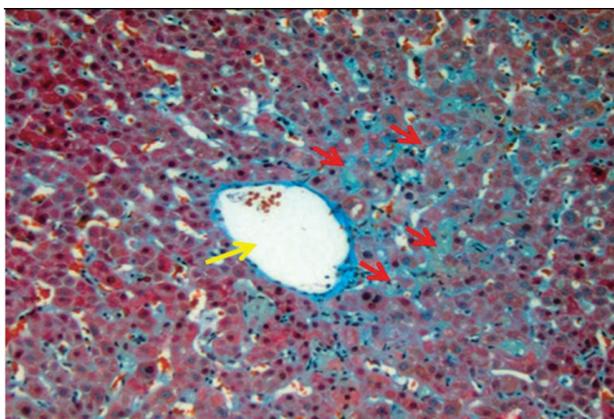


Рисунок 11. – ПСХ: центральная вена с фиброзом стенки (желтая стрелка); диффузный перисинусоидальный фиброз (красные стрелки). Окр.: MSB. ×200
Figure 11. – PSC: central vein with wall fibrosis (yellow arrow); diffuse perisinusoidal fibrosis (red arrows). Col.: MSB. ×200

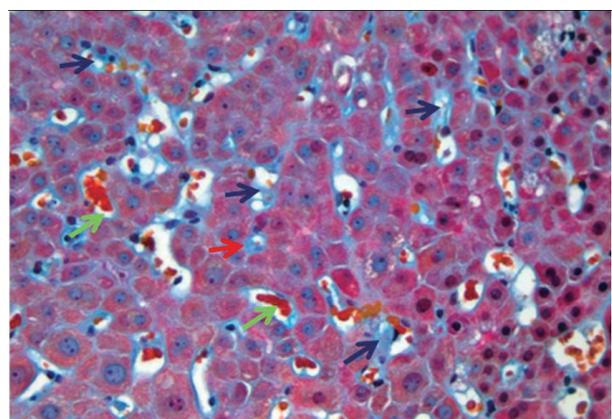


Рисунок 12. – ПСХ: диффузный перисинусоидальный фиброз (сиреневые стрелки), полнокровие синусоидов (зеленые стрелки). Окр.: MSB. ×400
Figure 12. – PSC: diffuse perisinusoidal fibrosis (lilac arrows), plethora of sinusoids (green arrows). Col.: MSB. ×400

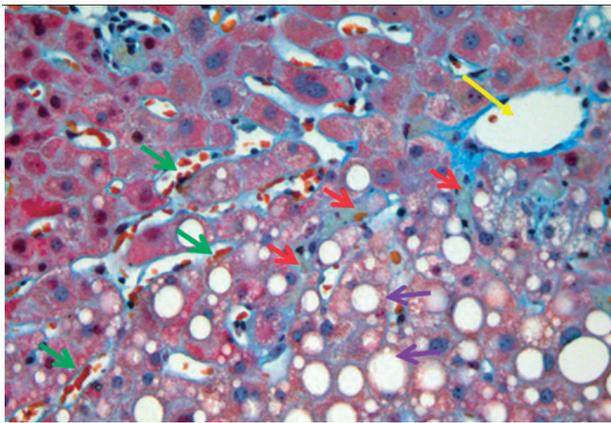


Рисунок 13. – ПСХ: очаговая крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов (сиреневые стрелки); перисинусоидальный фиброз (красные стрелки); центральная вена с фиброзом стенки (желтая стрелка); полнокровные синусоиды (зеленые стрелки). Окр.: MSB.×400
Figure 13. – PSC: focal large-droplet fatty degeneration of hepatocytes (lilac arrows); perisinusoidal fibrosis (red arrows); central vein with wall fibrosis (yellow arrow); plethora of sinusoids (green arrows). Col.: MSB.×400

Среди пациентов с ПСХ отмечена высокая распространенность синдрома перекрытия ПСХ-АИГ [23]. Синдром наложения АИГ и ПСХ – дополнительное, хорошо установленное проявление, особенно у молодых пациентов. Диагноз ПСХ в значительной степени зависит от характерных холангиографических особенностей при патологии холестатических ферментов печени [6]. Пациенты с ПСХ имеют повышенный риск ХК и рака желчного пузыря, а также рака толстой кишки у пациентов с сопутствующими воспалительными заболеваниями ЖКТ [9].

Аутоиммунный холангит, связанный с иммуноглобулином G4

Среди иммуно-опосредованных холангиопатий, включающих ПБЦ (или ПБХ) и ПСХ, в самостоятельную нозологию выделяют холангит, связанный с Ig G4 (IAC или IgG4-RD, или IgG4-SC) [24].

Заболевание, связанное с IgG4 (IgG4-RD), – это системное заболевание, поражающее практически любые органы, включая ЖП и печень, может проявляться или не проявляться воспалительной псевдоопухолью [25].

Общая черта – прогрессирующее разрушение ЖП, со временем приводящее к холестазу, фиброзу/циррозу печени. Болезнь чаще выявляется при рутинных лабораторных исследованиях. Такие симптомы, как кожный зуд, усталость, желтуха, на ранней стадии возникают редко.

Большие ЖП (внепечёночные, прикорневые и перихилярные) обычно поражаются и демонстрируют заметное утолщение стенок и развитие стриктур. Гистологически пораженные ЖП пока-

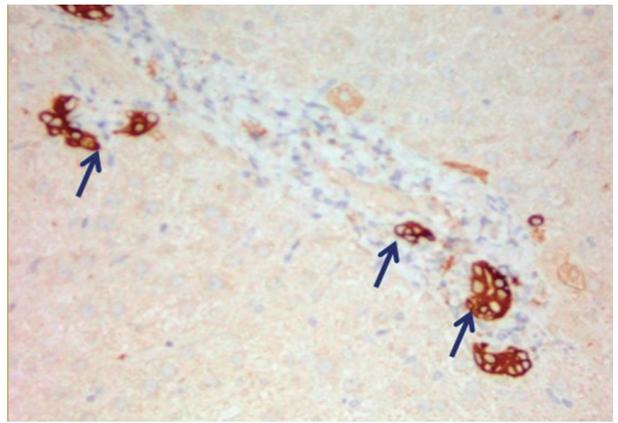
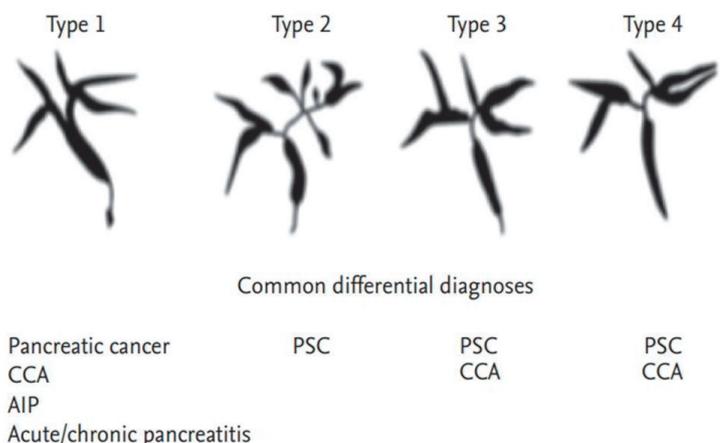


Рисунок 14. – ПСХ, ИГХ: резко выраженная экспрессия СК7 (стрелки) в очагах пролиферации холангиоцитов. ×400
Figure 14. – PSC, IHC: pronounced expression of CK7 (arrows) in the foci of cholangiocyte proliferation. ×400

зывают трансмуральные плотные лимфоплазмоцитарные инфильтраты со сториформным фиброзом, распространяющимся на перибиллярные железы и перидуктальные мягкие ткани. Просветный эпителий обычно сохраняется. Часто отмечаются тканевая эозинофилия и облитерирующий флебит.

Результаты биопсии печени на IgG4-SC неоднородны и довольно неспецифичны, но были описаны две особенности, специфичные для IgG4-SC>10 IgG4-положительных плазматических клеток/HPF и небольшие фибровоспалительные узелки на портальной основе. Часто встречаются вторичные изменения из-за обструкции нижнего ЖП.

При проведении дифференциального диагноза первичный склерозирующий холангит и холангиокарцинома – отличные клинические и гистологические имитаторы IgG4-SC. IgG4-SC был разделен на четыре подтипа в зависимости от анатомического положения стриктур (рис. 15) [26, 27].



Обозначения: PSH – первичный склерозирующий холангит; CCA – холангиокарцинома; AIP – аутоиммунный панкреатит
Рисунок 15. – Холангиографическая классификация IgG4-SC [26, 27]
Figure 15. – Cholangiographic classification of IgG4-SC [26, 27]

Участие печени в IgG4-RD не было детально описано, включает IgG4-гепатопатию и связанный с IgG4 аутоиммунный гепатит (АИГ). IgG4-гепатопатия – это общий термин, охватывающий поражения печени, связанные с IgG4-RD и/или IgG4-SC. Он включает первичные изменения паренхимы печени, присущие IgG4-RD, вовлечение паренхимы печени IgG4-SC и вторичные изменения, связанные с IgG4-SC.

АИГ, связанный с IgG4, характеризуется клиническими и гистологическими особенностями классического АИГ, но с выраженными (>10/HPF) IgG4-положительными плазматическими клетками. Не ясно, представляет ли это проявление IgG4-RD в печени или подмножество АИГ с повышенным содержанием IgG4-положительных плазматических клеток в настоящее время. Синхронное или метахронное вовлечение других органов дает ключ к пониманию этого различия. Иммуногистохимия IgG4 играет важную роль в диагностике IgG4-RD. Но диагноз не может быть поставлен исключительно на основании количества IgG4-положительных плазматических клеток, результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку увеличение количества IgG4-положительных плазматических клеток может наблюдаться при других воспалительных состояниях или даже при злокачественных новообразованиях.

Аутоиммунные перекрестные синдромы (Оверлап-синдромы)

Несмотря на имеющиеся клинико-лабораторные разграничения первичных и вторичных аутоиммунных (билиарных) поражений печени, в клинической практике нередко встречаются разные варианты их сочетаний (АИГ, ПБЦ/ПБХ, ПСХ), называемых синдромами перекрытия или перекреста (overlap syndrom) и относящихся к наиболее тяжелым диффузным холестатическим поражениям печени [28-30].

Показано, что из 130 пациентов с ПБЦ у 12 (9,2%) выявлен синдром перекрытия (10 женщин, 2 мужчин; средний возраст 50 лет), установленный по наличию как минимум двух из трех признанных биохимических, серологических и гистологических критериев каждого заболевания [31].

Синдром перекрытия обозначает состояние, при котором первичным (доминантным) заболеванием является ПБЦ или ПСХ, и одновременно определяются признаки АИГ. Другими словами, небольшое количество пациентов с ПБЦ или ПСХ имеют клинико-патологические признаки АИГ, включая высокие уровни IgG, положительный результат на ANA/ASMA, увеличение трансаминаз и интерфейсный гепатит в биопсии печени на момент постановки первого диагноза или во время лечения ПБЦ или ПСХ. Однако не

существует объективного ответа (стандарта), по которому можно было оценить, является ли ПБЦ/ПСХ или АИГ преобладающим заболеванием у одного и того же пациента [32].

Синдром перекрытия концептуально делится на четыре категории (табл. 1).

Таблица 1. – Классификация синдромов перекрытия [32]

Table 1. – Classification of overlapping syndromes [32]

Вариант синдрома	Доминирующее заболевание	Рецессивное заболевание	Частота
РВС-АИГ перекрываются	РВС	АИГ	2-20%
ПСХ-АИГ перекрытие	ПСХ	АИГ	2-8%
АИГ-РВС перекрытие	АИГ	РВС	Не установлена
АИГ-ПСХ перекрытие	АИГ	ПСХ	Не установлена

Считается, что большинство случаев синдрома перекрытия связаны с перекрытием ПБЦ-АИГ. Однако является ли перекрытие ПБЦ-АИГ отдельным заболеванием или только разновидностью ПБЦ, остается спорным до сих пор. Показано, что ANA часто обнаруживаются у пациентов с ПБЦ. При патологии печени, связанной с ПБЦ, нередко встречается интерфейсный гепатит – от легкой до средней степени тяжести [33].

Таким образом, четкое различие между вариантной формой ПБЦ (ПБЦ с активным гепатитом) и синдромом перекрытия ПБЦ-АИГ довольно неопределенно. Тем не менее, активный гепатит и признаки АИГ можно увидеть у пациентов с ПБЦ, хотя такое состояние встречается редко.

Для определения синдрома перекрытия ПБЦ-АИГ часто применяются Парижские критерии, хотя они не установлены повсеместно [34]. Согласно Парижским критериям, две из трех характеристик, связанных с АИГ, требуются в дополнение к двум из трех характеристик, связанных с ПБЦ: для АИГ – уровень АлАТ в сыворотке ≥ 5 раз выше верхнего предела нормы (ВПН), уровень IgG ≥ 2 раза ВПН, наличие ANA или ASMA и интерфейсного гепатита при биопсии печени; при ПБЦ уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке ≥ 2 раз выше ВПН или уровень γ -ГТП ≥ 5 раз выше ВПН, наличие AMA и поражения ЖП или деструктивный холангит по гистологии печени. В любом случае, отличительные клинические, лабораторные и патологические признаки АИГ в дополнение к окончательному диагнозу ПБЦ необходимы для диагностики перекрытия ПБЦ-АИГ. Чувствительность и специфичность Парижских критериев диагностики синдрома перекрытия составила 92 и 97%, соответственно. Чувствительность и специфичность систем оценки АИГ были значительно ниже [35].

Следует внимательно относиться и к морфологической диагностике перекрытия АИГ-ПБЦ. Повреждение или редукция ЖП – частый гистопатологический признак АИГ [36].

Междольбурный ЖП может часто поражаться и повреждаться интенсивным портальным воспалением АИГ (рис. 16). По мнению ряда авторов, типичное поражение ЖП в ткани печени при АИГ трудно найти. Тем не менее, в наших наблюдениях эти признаки найдены, как и признаки ВПХ (рис. 17).

На рисунках 18, 19 представлен вариант синдрома перекрытия в виде АИГ+ вторично скле-

розирующего холангита (ВСХ) с клиническими признаками ВПХ.

Несмотря на скептические высказывания ряда специалистов в сторону биопсии печени, она остается незаменимой в конкретных условиях. Основные показания – подтверждение диагноза ПБЦ при отсутствии специфических антител к ПБЦ и подтверждение диагноза ПБЦ с признаками АИГ (т. е. оверлап-синдрома или ПБЦ-АИГ). Биопсия печени необходима для оценки относительного вклада каждого повреждения печени при наличии коморбидного заболевания печени разной этиологии.

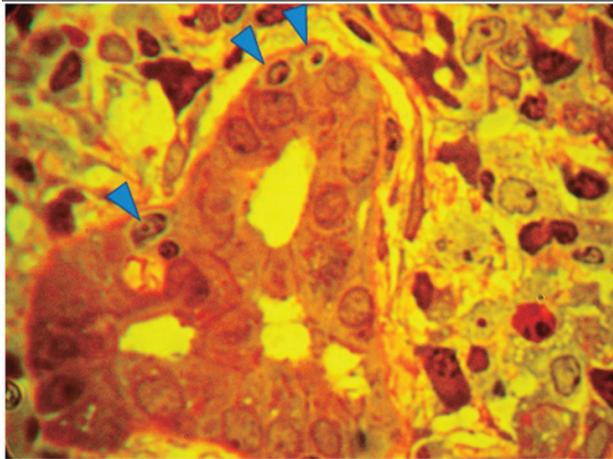


Рисунок 16. – АИГ+ПБЦ: разрушение желчного протока лимфоцитами (наконечники стрелок). Окр.: азур II – основной фуксин. ×1000
Figure 16. – AIH+PBC: destruction of the bile duct by lymphocytes (arrowheads). Col.: azur II - main fuchsin. ×1000

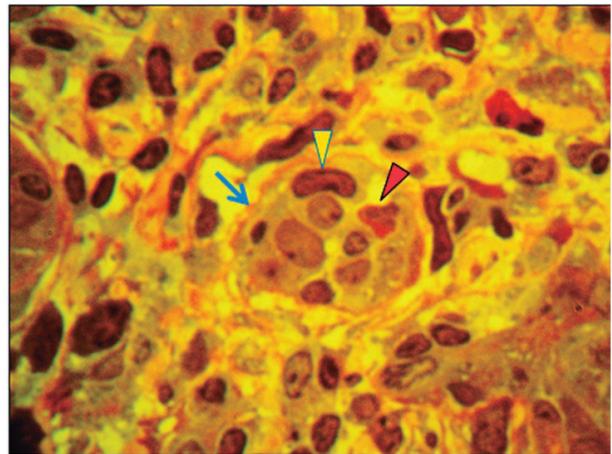


Рисунок 17. – АИГ+ПБЦ: разрушение канальца Геринга в зоне портального тракта. Синяя стрелка – базальная мембрана, наконечники стрелки – макрофаг и нейтрофил. Окр.: азур II – основной фуксин. ×1000
Figure 17. – AIH+PBC: destruction of Goering's tubule in the area of the portal tract. Blue arrow – basement membrane, arrowheads – macrophage and neutrophil. Col.: azur II – main fuchsin. 1000

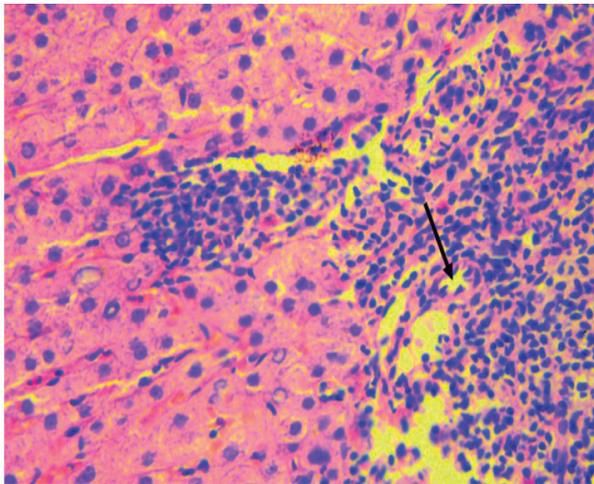


Рисунок 18. – АИГ+ВСХ: в портальном тракте и перипортальной зоне определяется резко выраженная лимфоидно-макрофагальная и плазмноклеточная инфильтрация; междольбурный ЖП (стрелка) окружен воспалительным инфильтратом в виде муфты, стенка его утолщена за счет мукоидного набухания; ступенчатые и мелкоочаговые внутридольковые некрозы гепатоцитов. Окр.: гематоксилином и эозином. ×400
Figure 18. – AIH+SSC: pronounced lymphoid-macrophage and plasma cell infiltration is determined in the portal tract and periportal zone; the interlobular gallbladder (arrow) is surrounded by an inflammatory infiltrate in the form of a sleeve; its wall is thickened due to mucoid swelling; stepwise and small-focal intralobular necrosis of hepatocytes. Col.: hematoxylin and eosin. ×400

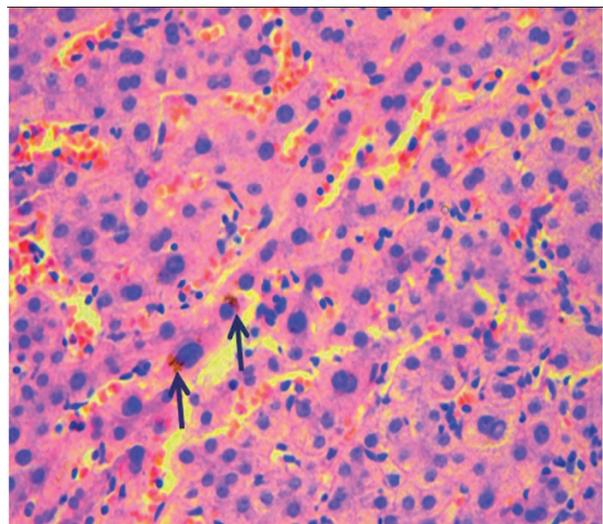


Рисунок 19. – АИГ+ВСХ: синусоиды расширены, полнокровные; полиморфизм ядер гепатоцитов; очаговый внутриклеточный холестаз (стрелка). Окр.: гематоксилином и эозином. ×400
Figure 19. – AIH+VSC: sinusoids are expanded, full-blooded; polymorphism of hepatocyte nuclei; focal intracellular cholestasis (arrow). Col.: hematoxylin and eosin. ×400

Хотя ПБЦ и АИГ являются двумя независимыми АИПП, нередко возникают трудности при разграничении их вариантных форм. Предлагаемая авторами система оценки ПБЦ в сочетании с системой оценки АИГ может быть полезной. В систему оценки включены 14 категорий, характерных для ПБЦ. Авторами наблюдались 134 пациента с ПБЦ, 31 пациент с ПСХ, 22 пациента с синдромом перекрытия и 48 пациентов с АИГ. Пациенты с АИГ соответствовали критериям ПБЦ, но были отрицательными по АМА и положительными по ANA. Пациенты с синдромом перекрытия соответствовали критериям ПБЦ и АИГ.

Установлено, что суммарные баллы (средние \pm стандартное отклонение) для пациентов с ПБЦ, ПСХ, синдромом перекрытия и АИГ составили $23,3 \pm 4,7$; $9,3 \pm 4,4$; $18,0 \pm 5,9$ и $3,6 \pm 3,3$, соответственно. Пациенты с определенным и вероятным ПБЦ и с общим количеством баллов более 17 и 9-17, соответственно, все, кроме 1 пациента, могли быть классифицированы как пациенты с определенным или вероятным ПБЦ. Четыре из 48 пациентов с АИГ были классифицированы как вероятные случаи ПБЦ. Показатели ПБЦ для варианта аутоиммунных заболеваний печени сильно различались. Предложенная система оценок ПБЦ и АИГ позволила определить местонахождение каждого пациента с вариантными формами и отклонения от классического ПБЦ или АИГ. Таким образом, балльная система ПБЦ может быть полезна для характеристики особенностей вариантных форм АИПП [36, 37].

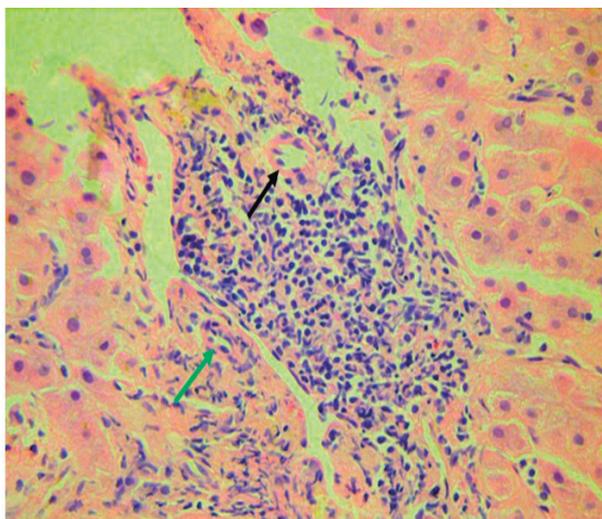


Рисунок 20. – ПБЦ+АИГ: очаговая деструкция междольковых ЖП (черная стрелка); очаговая пролиферация билиарного эпителия в зоне пограничной пластинки (зеленая стрелка); резко выраженная лимфоидно-макрофагальная и плазмноклеточная инфильтрация портального тракта. Окр.: гематоксилином и эозином. $\times 400$
Figure 20. – PBC+AIH: focal destruction of interlobular GBs (black arrow); focal proliferation of the biliary epithelium in the area of the border plate (green arrow); pronounced lymphoid-macrophage and plasma cell infiltration of the portal tract. Col.: hematoxylin and eosin. $\times 400$

Еще один пример синдрома перекрытия – наше клиническое наблюдение за 61-летним пациентом, который 35 лет назад перенес острый токсический гепатит, желтушную тяжелую форму. Спустя 25 лет после периода ремиссии появились следующие симптомы: слабость, зуд кожи, пожелтение склер, затем кожи, снижение веса. При биохимическом исследовании выявлено повышение уровня билирубина, активности АлАТ и АсАТ, особенно ЩФ и γ -ГТП и высокое содержание γ -глобулинов крови.

Морфологическое заключение. План строения печени сохранен. Портальные тракты, оказавшиеся в биоптате, изменены неравномерно. В одних из них определяется резко выраженная, а в других – умеренно выраженная преимущественно лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью небольшого количества плазматических клеток (рис. 20, 21).

Инфильтраты местами проникают в пограничную пластинку долек, а также определяются внутри долек в зоне погибших гепатоцитов в виде мелких клеточных скоплений. Имеет место пролиферация клеток ретикулоэндотелиальной сети (РЭС) (рис. 22, 23). Определяется деструкция междольковых ЖП и пролиферация билиарного эпителия. Отдельные вновь образованные ЖП обнаружены даже в зоне пограничной пластинки долек.

В гепатоцитах имеет место очаговый холестаз (рис. 23, 24). Жировая дистрофия гепатоцитов не выявлена.

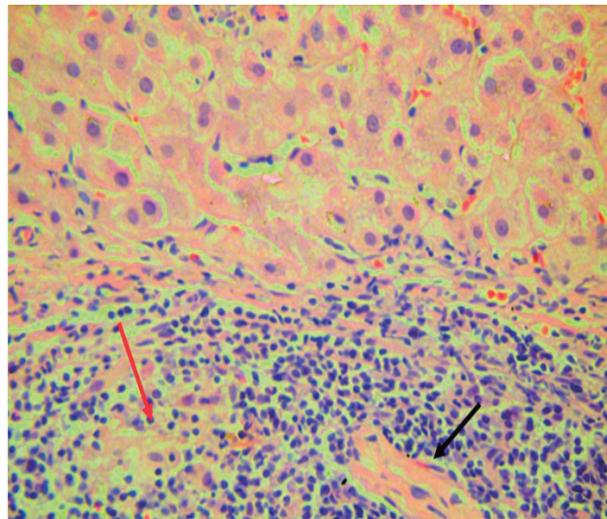


Рисунок 21. – ПБЦ+АИГ: очаговая деструкция междольковых ЖП (черная стрелка); очаговая пролиферация билиарного эпителия в портальном тракте (красная стрелка); резко выраженная лимфоидно-макрофагальная и плазмноклеточная инфильтрация портального тракта с распространением на перипортальную зону. Окр.: гематоксилином и эозином. $\times 400$
Figure 21. – PBC+AIH: focal destruction of interlobular GBs (black arrow); focal proliferation of the biliary epithelium in the portal tract (red arrow); pronounced lymphoid-macrophage and plasma cell infiltration of the portal tract with spread to the periportal zone. Col.: hematoxylin and eosin. $\times 400$

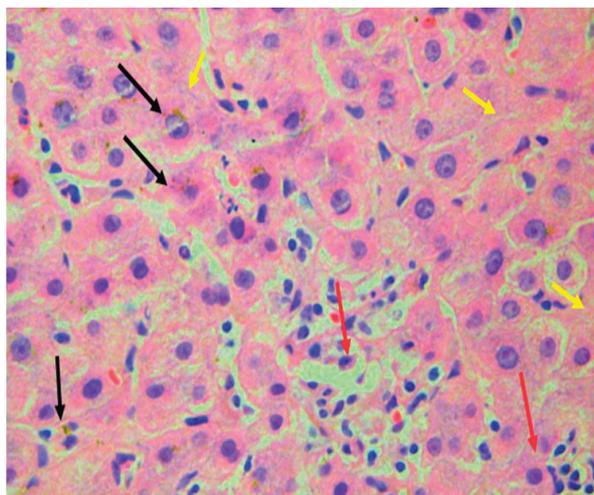


Рисунок 22. – ПБЦ+АИГ: внутридольковый очаговый некроз гепатоцитов с воспалительной инфильтрацией (красные стрелки); очаги некробиоза и некроза гепатоцитов без воспалительной реакции (желтые стрелки); холестаз (черные стрелки). Окр.: гематоксилином и эозином. ×400
Figure 22. – PBC+AIH: intralobular focal necrosis of hepatocytes with inflammatory infiltration (red arrows); foci of necrobiosis and necrosis of hepatocytes without an inflammatory reaction (yellow arrows); cholestasis (black arrows). Col.: hematoxylin and eosin. ×400

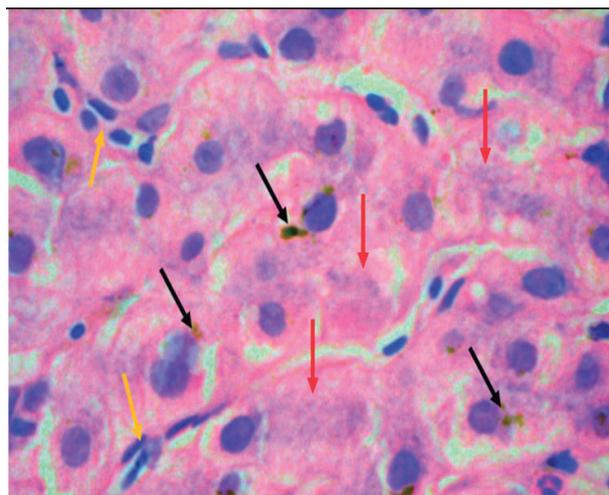


Рисунок 23. – ПБЦ+АИГ: полиморфизм ядер гепатоцитов; некробиоз и некроз гепатоцитов (красные стрелки); пролиферация клеток РЭС (желтые стрелки), холестаз (черные стрелки). Окр.: гематоксилином и эозином. ×1000
Figure 23. – PBC+AIH: polymorphism of hepatocyte nuclei; necrobiosis and necrosis of hepatocytes (red arrows); proliferation of RES cells (yellow arrows), cholestasis (black arrows). Col.: hematoxylin and eosin. ×1000

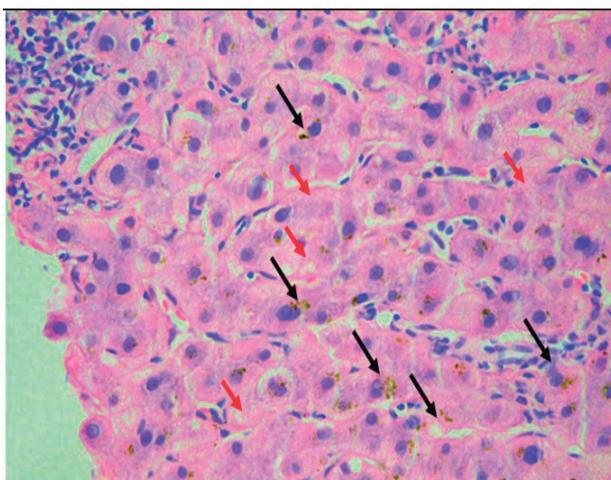


Рисунок 24. – ПБЦ+АИГ: внутридольковый резко выраженный холестаз, локализующийся преимущественно во 2 и 3 зонах долек (черные стрелки); Окр.: гематоксилином и эозином. ×400
Figure 24. – PBC+AIH: pronounced intralobular cholestasis, localized mainly in zones 2 and 3 of the lobules (black arrows); Col.: hematoxylin and eosin. ×400



Рисунок 25. – ПБЦ+АИГ: фиброз портального тракта выражен слабо (желтая стрелка); порто-портальные септы (черные стрелки); очаговая капилляризация синусоидов (синие стрелки). Окр.: пикрофуксином. ×100
Figure 25. – PBC+AIH: fibrosis of the portal tract is poorly expressed (yellow arrow); port-portal septa (black arrows); focal capillarization of sinusoids (blue arrows). Col.: picrofuchsin. ×100

Фиброз выражен неравномерно (рис. 25): в центральных зонах портальных трактов он слабо выражен, в области пограничной пластинки – умеренно выраженный; имеет место очаговая капилляризация синусоидов (преимущественно в перипортальных зонах долек); обнаружены 2 порто-портальные септы; кое-где встречается «секвестрация» гепатоцитов.

Представленные морфологические изменения у конкретного пациента – проявление атипичного аутоиммунного поражения: ПБЦ (II-III стадия) и АИГ, т. е. по типу оверлап-синдрома.

Выводы

До настоящего времени хронические аутоиммунные, холестатические, склерозирующие поражения ЖП сохраняют свою актуальность в связи с наличием разных и до конца не установленных причин их развития, поздней диагностикой и неблагоприятным прогнозом для жизни. Данный тип поражения ЖП – наиболее сложная диагностическая проблема в клиническом аспекте. Наиболее приемлемый вариант достижения точности в постановке диагноза – это комплексный метод с применением морфологической диагностики (световой и электронной) и оценки специфических аутоиммунных тестов.

References

- Lleo A, Maroni L, Glaser S, Alpini G, Marzioni M. Role of cholangiocytes in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2014;34(3):273-284. doi: 10.1055/s-0034-1383727.
- Gochanour E, Jayasekera C, Kowdley K. Primary Sclerosing Cholangitis: Epidemiology, Genetics, Diagnosis, and Current Management. *Clin Liver Dis.* 2020;15(3):125-128. doi: 10.1002/cld.902.
- Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet.* 2013;382(9904):1587-1599. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60096-3.
- Ludwig J. New concepts in biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 1987;7(4):293-301. doi: 10.1055/s-2008-1040584.
- Kanno N, LeSage G, Glaser S, Alvaro D, Alpini G. Functional heterogeneity of the intrahepatic biliary epithelium. *Hepatology.* 2000;31(3):555-561. doi: 10.1002/hep.510310302.
- Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, Gores GJ. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2010;51(2):660-678. doi: 10.1002/hep.23294.
- Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(5):646-659;quiz 660. doi: 10.1038/ajg.2015.112.
- Chascsa DM, Lindor KD. Antimitochondrial Antibody-Negative Primary Biliary Cholangitis: Is It Really the Same Disease? *Clin Liver Dis.* 2018;22(3):589-601. doi: 10.1016/j.cld.2018.03.009.
- Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis – a comprehensive review. *J Hepatol.* 2017;67(6):1298-1323. doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.022.
- Molodecky NA, Myers RP, Barkema HW, Quan H, Kaplan GG. Validity of administrative data for the diagnosis of primary sclerosing cholangitis: a population-based study. *Liver Int.* 2011;31(5):712-720. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02484.x.
- Trivedi PJ, Adams DH. Mucosal immunity in liver autoimmunity: a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2013;46:97-111. doi: 10.1016/j.jaut.2013.06.013.
- Hov, JR, Boberg KM, Karlsen TH. Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol.* 2008;14(24):3781-3791. doi: 10.3748/wjg.14.3781.
- Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med.* 1998;339(17):1217-1227. doi: 10.1056/NEJM199810223391707.
- Dutta AK, Khimji A-K, Kresge C, Sathe M, Kresge C, Parameswara V, Esser V, Rockey DC, Feranchak AP. Identification and functional characterization of TMEM16A, a Ca²⁺-activated Cl⁻ channel activated by extracellular nucleotides, in biliary epithelium. *J Biol Chem.* 2011;286(1):766-776. doi: 10.1074/jbc.M110.164970.
- Keitel V, Ullmer C, Häussinger D. The membrane-bound bile acid receptor TGR5 (Gpbar-1) is localized in the primary cilium of cholangiocytes. *Biol Chem.* 2010;391(7):785-789. doi: 10.1515/BC.2010.077.
- Keitel V, Cupisti K, Ullmer C, Knoefel WT, Kubitz R, Häussinger D. The membrane-bound bile acid receptor TGR5 is localized in the epithelium of human gallbladders. *Hepatology.* 2009;50(3):861-870. doi: 10.1002/hep.23032.
- O'Hara SP, Karlsen TH, LaRusso NF. Cholangiocytes and the environment in primary sclerosing cholangitis: where is the link? *Gut.* 2017;66(11):1873-1877. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314249.
- Kamihira T, Shimoda S, Nakamura M, Yokoyama T, Takii Y, Kawano A, Handa M, Ishibashi H, Gershwin ME, Harada M. Biliary epithelial cells regulate autoreactive T cells: implications for biliary-specific diseases. *Hepatology.* 2005;41(1):151-159. doi: 10.1002/hep.20494.
- Cameron RG, Blendis LM, Neuman MG. Accumulation of macrophages in primary sclerosing cholangitis. *Clin Biochem.* 2001;34(3):195-201. doi: 10.1016/s0009-9120(01)00215-6.
- Mederacke I, Hsu CC, Troeger JS, Huebener P, Mu X, Dapito DH, Pradere J-P, Schwabe RF. Fate tracing reveals hepatic stellate cells as dominant contributors to liver fibrosis independent of its etiology. *Nat Commun.* 2013;4:2823. doi: 10.1038/ncomms3823.
- Yan HP, Zhang HP, Chen XX. How to understand the clinical significance of autoantibodies in primary biliary cholangitis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2017;25(11):810-815. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.11.003.
- Kim WR, Ludwig J, Lindor KD. Variant forms of cholestatic diseases involving small bile ducts in adults. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(5):1130-1138. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.01999.x.
- van Buuren HR, van Hoogstraten HJE, Terkivatan T, Schalm SW, Vleggaar FP. High prevalence of autoimmune hepatitis among patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2000;33(4):543-548. doi: 10.1034/j.1600-0641.2000.033004543.x.
- Herta T, Beuers U. Autoimmunassoziierte Gallenwegserkrankungen : Diagnostische und therapeutische Herausforderungen [Immune-mediated cholangiopathies : Diagnostic and therapeutic challenges]. *Der Radiologe.* 2019;59(4):348-356. doi: 10.1007/s00117-019-0513-x. (German).
- Lee HE, Zhang L. Immunoglobulin G4-related hepatobiliary disease. *Semin Diagn Pathol.* 2019;36(6):423-433. doi: 10.1053/j.semmp.2019.07.007.
- Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Joh T. Schematic classification of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis by cholangiography. *Pancreas.* 2006;32(2):229. doi: 10.1097/01.mpa.0000202941.85955.07.
- Goodchild G, Pereira SP, Webster G. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis. *Korean J Intern Med.* 2018;33(5):841-850. doi: 10.3904/kjim.2018.018.
- Strassburg CP. Autoimmune liver diseases and their overlap syndromes. *Praxis.* 2006;95(36):1363-1381. doi: 10.1024/1661-8157.95.36.1363.
- Bairy I, Berwal A, Seshadri S. Autoimmune Hepatitis – Primary Biliary Cirrhosis Overlap Syndrome. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(7):OD07-OD09. doi: 10.7860/JCDR/2017/25193.10242.
- Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montebault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis–autoimmune hepatitis overlap syndrome: Clinical features and response to therapy. *Hepatology.* 1998;28(2):296-301. doi: 10.1002/hep.510280203.
- Rust C, Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2008;14(21):3368-3373. doi: 10.3748/wjg.14.3368.
- Aizawa Y, Hokari A. Autoimmune hepatitis: current challenges and future prospects. *Clin Exp Gastroenterol.* 2017;10:9-18. doi: 10.2147/CEG.S101440.
- Kobayashi M, Kakuda Y, Harada K, Sato Y, Sasaki M, Ikeda H, Terada M, Mukai M, Kaneko S, Nakanuma Y. Clinicopathological study of primary biliary cirrhosis with interface hepatitis compared to autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(13):3597-3608. doi: 10.3748/wjg.v20.i13.3597.
- Kuiper EM, Zondervan PE, van Buuren HR. Paris criteria are effective in diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(6):530-534. doi: 10.1016/j.cgh.2010.03.004.
- Verdonk RC, Lozano MF, van den Berg AP, Gouw ASH. Bile ductal injury and ductular reaction are frequent phenomena with different significance in autoimmune hepatitis. *Liver Int.* 2016;36(9):1362-1369. doi: 10.1111/liv.13083.
- Yamamoto K, Terada R, Okamoto R, Hiasa Y, Abe M, Onji M, Tsuji T. A scoring system for primary biliary cirrhosis and its application for variant forms of autoimmune liver disease. *J Gastroenterol.* 2003;38(1):52-59. doi: 10.1007/s005350300006.
- Bioulac-Sage P. Primary biliary cirrhosis: a new histological staging and grading system proposed by Japanese authors. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011;35(5):333-335. doi: 10.1016/j.clinre.2011.03.001.

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:

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

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

Андреев Виктор Павлович, канд. биол. наук., проф.; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: andrvp@yandex.ru

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:

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

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

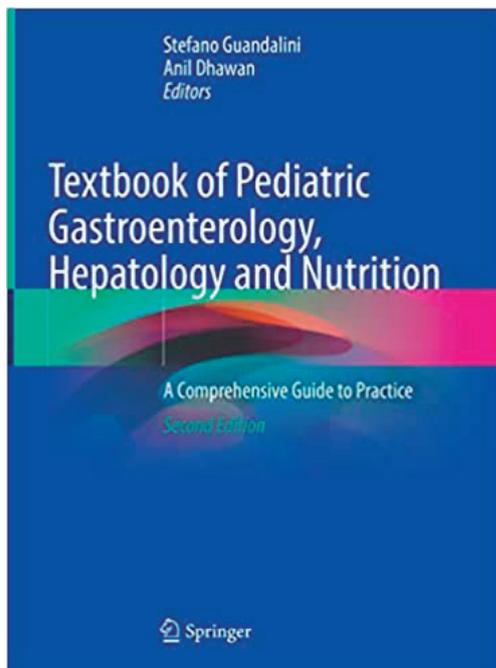
Andreev Viktor, PhD (Biology), Professor; Grodno State Medical University; e-mail: andrvp@yandex.ru

Поступила: 10.09.2021

Принята к печати: 13.10.2021

Received: 10.09.2021

Accepted: 13.10.2021



Textbook of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition: A Comprehensive Guide to Practice / ed.: S. Guandalini, A. Dhawan. – 2nd ed. – Cham : Springer, 2022. – 1096 p. – ISBN 978-3-030-80068-0.

The latest edition of this textbook provides a comprehensive, state-of-the-art overview of the major issues specific to the field of pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. The textbook begins with a section on gastroenterology and nutrition that presents the overall scope of issues encountered in children suffering from disorders of the gastrointestinal tract, pancreas, and/or presenting nutritional issues, as well as current and future prospects on the use of prebiotics, probiotics, and postbiotics. The second section is centered around hepatology, reviewing congenital and acquired disorders of the biliary tract and liver, as well as analyzing available diagnostic and therapeutic procedures and future perspectives.

Written by experts in the field, Textbook of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition: A Comprehensive Guide, Second Edition is an indispensable resource for students, trainees, and clinicians, sure to distinguish itself as the definitive reference on this topic.