

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПОПЛАЗИИ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ

Ирышкин О.Е.¹, Ильинский И.М.^{1, 2}, Цирульникова О.М.^{1, 2}, Готье С.В.^{1, 2}

¹ ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России (директор – академик РАМН, проф. С.В. Готье), Москва, Российская Федерация

² Кафедра трансплантологии и искусственных органов (зав. – академик РАМН, проф. С.В. Готье) ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация

Цель работы. Изучение клинико-морфологических особенностей синдромальной и несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков у детей – реципиентов печени. **Материалы и методы.** Проанализированы истории болезни и выполнено гистологическое исследование нативной печени 20 детей, которые страдали гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков и которым была выполнена родственная трансплантация доли печени. **Результаты.** Полученные данные указывают на более высокие значения АсАТ при несиндромальной форме гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков ($p = 0,023$). При морфологическом исследовании более частым признаком синдромальной формы гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков была дуктопения ($p = 0,01$). При несиндромальной форме чаще выявляется пролиферация клеток желчного эпителия, которые формируют «дуктулоподобные структуры» ($p = 0,03$). Степень воспалительно-деструктивных изменений была более выраженной при несиндромальной форме ($p = 0,01$). Фиброз или цирроз при несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков, формируется чаще ($p = 0,008$). **Выводы.** Полученные нами результаты указывают на более выраженные клинико-морфологические проявления при несиндромальной форме. Это позволяет утверждать о более тяжелом течении заболевания печени у пациентов с несиндромальной формой гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков.

Ключевые слова: синдромальная и несиндромальная гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков, внепеченочные и внутрипеченочные желчные протоки, дуктопения.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL DIAGNOSTIC INTRAHEPATIC BILE DUCTS PAUCITY

Iryshkin O.E.¹, Iljinsky I.M.^{1, 2}, Tsirulnikova O.M.^{1, 2}, Gautier S.V.^{1, 2}

¹ Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier), Moscow, Russian Federation

² Department of Transplantology and Artificial organs (Head – academician of RAMSci, prof. S.V. Gautier) I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation

Aim. To study the clinica-morphological features of syndromatic and nonsyndromatic paucity of intrahepatic bile ducts in pediatric liver transplant recipients. **Methods and results.** The clinical records were analyzed and histological studies of native livers of 20 children, who had suffered from paucity of intrahepatic bile ducts and to whom liver transplantation were made, were completed. The obtained data indicate higher levels of AST in patients with nonsyndromatic paucity of intrahepaticbile ducts ($p = 0,023$). Ductopenia was the more frequent indication of syndromatic form of paucity of intrahepatic bile ducts ($p = 0,01$), while ductular proliferations, which form «ductular structure», were discovered more often in nonsyndromatic paucity of intrahepaticbile ducts ($p = 0,03$). The extent of inflammatory-destructive changes was more expressed in nonsyndromatic paucity of intrahepatic bile ducts ($p = 0,01$). Fibrosis or cirrhosis was formed more often in nonsyndromatic paucity of intrahepatic bile ducts ($p = 0,008$). **Conclusion.** Our results indicate more severe clinical and morphological manifestations in nonsyndromatic paucity of intrahepatic bile ducts. These findings may suggest about heavier liver condition in patient with nonsyndromatic form of paucity of intrahepatic bile ducts.

Key words: syndromatic and nonsyndromatic paucity of intrahepatic bile ducts, extrahepatic and intrahepatic bile ducts, ductopenia.

После билиарной атрезии гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков занимает второе место в структуре холестатических заболеваний печени у детей и является частым показанием к трансплантации печени. Выделяют две формы гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков: синдромальную и несиндромальную [1, 2]. Большинство случаев синдромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков представлены синдромом Alagille [3], реже – синдромом Williams [4]. Несиндромальная форма гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков представляет собой гетерогенную группу расстройств в результате метаболических, инфекционных, иммунных нарушений, а также хромосомных дефектов [5, 6], однако во многих случаях этиология остается не выясненной – идиопатическая гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков [1, 2].

Степень выраженности морфологических изменений печени у пациентов с гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков зависит от формы заболевания и не зависит от возраста больных [6]. Такая же тенденция наблюдается в отношении степени фиброза и сроков формирования цирроза печени [2, 7].

В литературе широко описаны клинко-морфологические особенности синдрома Alagille [3, 8]. Также встречаются работы, посвященные исследованию несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков, в том числе идиопатической [5, 9]. Однако имеющиеся публикации не содержат клинко-морфологических дифференциально-диагностических критериев этих форм заболевания. Также остается не освещенным вопрос клинко-морфологических особенностей гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков на конечной стадии заболевания, когда пациентам показана трансплантация печени. Поэтому **целью** настоящей работы явилось изучение клинко-морфологичес-

ких особенностей при синдромальной и несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков у детей – реципиентов печени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы истории болезни и выполнено гистологическое исследование нативной печени 20 детей, которые страдали гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков и которым была выполнена трансплантация фрагмента печени. В зависимости от формы гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – 10 детей (мальчики – 2, девочки – 8) в возрасте от пяти месяцев до пяти лет (средний возраст $21,7 \pm 6,01$ месяца) с синдромальной формой гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков; 2-я группа – 10 детей (мальчики – 7, девочки – 3) в возрасте от четырех до 11 месяцев (средний возраст $7 \pm 0,86$ месяца) с несиндромальной формой гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков. Группы были сформированы в зависимости от наличия или отсутствия экстрапеченочных аномалий внутренних органов.

К наиболее частым экстрапеченочным аномалиям у пациентов с синдромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков относятся аномалии сердца и сосудов, которые были выявлены у 80% пациентов. При этом стеноз ствола легочной артерии был у четырех пациентов (40%), стеноз надклапанной части аорты – у одного пациента (10%), дефект межпредсердной перегородки встретился у двоих детей (20%), дефект межжелудочковой перегородки – у одного ребенка (10%). К другим аномалиям, типичным для этой группы пациентов, относятся аномалии скелета, глаз и почек. Характерной аномалией скелета является деформация дуг грудных позвонков в виде бабочки, которая была выявлена у четырех детей (40%). Основной аномалией

Готье Сергей Владимирович – академик РАМН, проф., директор ФГБУ «ФНЦТИО»; зав. кафедрой трансплантологии и искусственных органов ИМГУ имени И.М. Сеченова (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко), Москва, Российская Федерация. *Ирышкин Олег Евгеньевич* – врач-ординатор патологоанатомического отделения того же центра. *Ильинский Игорь Михайлович* – д. м. н., зав. отделом клинической патологии того же центра, проф. кафедры трансплантологии и искусственных органов ИМГУ имени И.М. Сеченова (ректор – член-корр. РАМН, проф. П.В. Глыбочко). *Цирульникова Ольга Мартеновна* – д. м. н., главный научный сотрудник отделения абдоминальной хирургии и трансплантации, проф. той же кафедры.

Для корреспонденции: Ирышкин Олег Евгеньевич. Адрес: 123182, Российская Федерация, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. 8 968 856 81 77. E-mail: olegiryskhin@mail.ru

Gautier Sergey Vladimirovich – Director Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation; Head Department of Transplantology and Artificial organs: I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation. *Iryshkin Oleg Yevgenievich* – resident of department of pathology Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation. *Iljinsky Igor Mikhaylovich* – doct. of med. sci., Head of department of pathology at the same center, professor, Chair of Transplantology and artificial organs I.M. Sechenov. First Moscow State Medical University (Rector – corresponding member of RAMSci, prof. P.V. Glybochko), Moscow, Russian Federation. *Tsirulnikova Olga Martenovna* – doct. of med. sci., principal research fellow of department of abdominal surgery and transplantology at the same center.

For correspondence: Iryshkin Oleg Yevgenievich. Address: Schukinskaya 1, 123182, Moscow, Russian Federation. Phone: +7 968 856 81 77. E-mail: olegiryskhin@mail.ru

глаза является задний эмбриотоксон, который был обнаружен у двух пациентов (20%). Аномалии почек диагностированы у четырех больных (40%), из них дисплазия почек – у троих пациентов (30%), а кисты почек – у одного больного (10%). У семи пациентов (70%) были характерные черты лица (выпуклый лоб, глубоко посаженные глаза, маленькие челюсти с острым подбородком), что придавало лицу вид перевернутого треугольника.

Как известно, для постановки клинического диагноза «синдром Alagille» необходимо наличие трех из пяти основных клинических проявлений. К характерным клиническим признакам, свойственным синдрому Alagille, относятся: холестаз, стеноз легочной артерии и/или другие аномалии сердца, аномалии скелета (чаще всего бабочковидная деформация дуг грудных позвонков), аномалии глаза (задний эмбриотоксон) и характерные черты лица [8, 10]. В нашем исследовании все пять клинических признаков присутствовали у одного больного, четыре – у троих, три – у двоих и только два характерных признака – у четырех детей.

Таким образом, на основании клинических данных десяти пациентов с синдромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков у 60% больных был выявлен синдром Alagille, а в 40% наблюдений – гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков с синдромальными проявлениями. При несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков экстрапеченочные аномалии отсутствовали.

Клиническая оценка основывалась на анализе данных истории болезни пациентов, включающих: анамнез жизни, анамнез заболевания, семейный анамнез, данные инструментальных методов исследования и протокола операции. Оценка лабораторных показателей включала биохимические проявления холестаза и биохимического синдрома цитолиза. Также всем пациентам проводилась оценка синтетической функции печени, включающая анализ уровня сывороточного альбумина, фибриногена и протромбинового индекса (ПТИ). Учитывали результаты клинических и лабораторных исследований, выполненных за 1–2 дня до трансплантации печени.

Морфологические методы включали макроскопическое описание и гистологическое исследование образцов удаленной печени пациентов. Гистологический материал фиксировали в 10% забуференном формалине (рН 6,8–7), обезвоживали в спиртах восходящей крепости, заливали в парафиновые блоки, из которых готовили срезы толщиной 4–5 мкм на микротоме фирмы Leica RM 2145. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, трихромом по Массону, а также проводили PAS-реакцию. Изучение гистологиче-

ских срезов осуществляли с помощью микроскопа Leica DM6000 B. Выраженность воспалительно-деструктивных изменений в удаленной печени оценивали с использованием индекса гистологической активности хронических гепатитов по Knodell, а также оценивали дистрофические изменения в гепатоцитах, степень выраженности интрацеллюлярного и протокового холестаза, наличие или отсутствие гигантоклеточной трансформации гепатоцитов, выраженность дуктопении и/или пролиферации желчных протоков в портальных трактах и фиброзных септах. Для оценки степени фиброза использовали индекс Desmet.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 7.0 (Statsoft). Учитывая ненормальное распределение полученных показателей, сравнение двух независимых групп осуществляли непараметрическими методами. Для анализа количественных данных использовали U-критерий Манна–Уитни. Для анализа качественных признаков применяли критерий χ^2 . Корреляционный анализ данных производили с применением коэффициента корреляции Спирмэна (Rs). Достоверными считали различия средних при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты клинического исследования. В группе синдромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков трое детей (30%) были рождены на 38-й неделе, семь детей – на 40-й неделе беременности. В трех наблюдениях беременность сопровождалась внутриутробной инфекцией: хламидиоз, уреаплазмоз и обострение герпетической инфекции. В группе несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков восемь детей (80%) были рождены в срок, один ребенок – на 30-й неделе и один – на 32-й неделе беременности. В четырех наблюдениях беременность протекала на фоне цитомегаловирусной инфекции, в двух наблюдениях на фоне обострения герпетической инфекции. Следует отметить, что в одном наблюдении родители были родственниками (двоюродные брат и сестра).

Стойкая или прерывистая желтуха была выявлена у девяти пациентов (90%) с синдромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков. При этом желтуха у 80% детей определялась с 1–3-х суток жизни, а у одного пациента желтуха отмечена в возрасте одного месяца. Кожный зуд присутствовал у пяти пациентов (50%). Стул был окрашенным или слабоокрашенным у восьми пациентов (80%), а у двух (20%) отмечалась стойкая ахолия стула. У всех детей с несиндромальной ги-

поплазей внутривнутрипеченочных желчных протоков определялась желтуха: у девяти детей (90%) с 1–3-го дня жизни, у одного ребенка (10%) на второй неделе после рождения. Кожным зудом страдали два пациента (20%). У шести больных (60%) стул был окрашенным или слабоокрашенным, а у четырех детей (40%) – ахолическим.

У всех пациентов с гипоплазией внутривнутрипеченочных желчных протоков присутствовала гепатомегалия, которая определялась пальпаторно. Край печени выступал на $3,7 \pm 0,25$ см ниже края реберной дуги по средне-ключичной линии у пациентов с синдромальной формой и на $4,3 \pm 0,21$ см – при несиндромальной форме гипоплазии внутривнутрипеченочных желчных протоков. Спленомегалия была выявлена у восьми пациентов (80%) с синдромальной (в среднем $+3,0 \pm 0,68$ см) и у девяти пациентов (90%) с несиндромальной гипоплазией внутривнутрипеченочных желчных протоков (в среднем $+4,0 \pm 0,71$). Гепатоспленомегалия была более выраженной при несиндромальной гипоплазии внутривнутрипеченочных желчных протоков, однако различия статистически не достоверны.

Известно, что у детей с гипоплазией внутривнутрипеченочных желчных протоков частыми бывают задержка роста и дефицит массы тела, а у некоторых больных – нарушение психомоторного развития [10]. В нашем исследовании уровень физического развития и его гармоничность определяли с использованием таблиц стандартов центильного типа. Дефицит или избыток массы тела оценивали в процентах с использованием вневозрастных массо-ростовых центильных таблиц с учетом пола ребенка. Распределение пациентов по уровню физического развития представлено в табл. 1.

При синдромальной гипоплазии внутривнутрипеченочных желчных протоков у большинства пациентов (70%) был выявлен очень низкий уровень физического развития, реже наблюдали низкий (10%), ниже среднего (10%) и средний (10%) уровень физического развития. В этой группе пациентов превалировало дисгармоничное развитие ($n = 9$; 90%).

При несиндромальной форме гипоплазии внутривнутрипеченочных желчных протоков уровень физического развития варьировал в более широких пределах: очень низкий уровень физического развития – у 30% пациентов, низкий – также у 30% пациентов, средний – в 10% наблюдений, выше среднего – 10% и высокий – у 20% пациентов. Гармоничное развитие определялось у двух пациентов (20%), дисгармоничное – у восьми детей (80%).

Дефицит массы по длине тела при синдромальной гипоплазии внутривнутрипеченочных желчных протоков был выявлен у пяти пациентов (50%) и составлял в среднем $12,8 \pm 2,15\%$, избыток массы был у четырех больных (40%) и составлял в среднем $26,3 \pm 12\%$. У одного больного отклонений массы тела от роста не отмечено.

При несиндромальной гипоплазии внутривнутрипеченочных желчных протоков были получены следующие результаты: дефицит массы тела у восьми пациентов (80%) в среднем составлял $13,6 \pm 3,84\%$, избыток массы тела был выявлен у двух больных и составлял в среднем $30,5 \pm 1,5\%$. При сравнении дефицита или избытка массы тела у детей с синдромальной и несиндромальной формой гипоплазии внутривнутрипеченочных желчных протоков статистически достоверных различий не получено.

Задержка психомоторного развития была отмечена у одного пациента с синдромальной и у одного с несиндромальной гипоплазией внутривнутрипеченочных желчных протоков.

Таким образом, на основании проведенного исследования статистически достоверных различий в клинических проявлениях синдромальной и несиндромальной гипоплазии внутривнутрипеченочных желчных протоков не было выявлено.

Результаты лабораторных исследований. При сравнении основных лабораторных показателей функции печени у пациентов с несиндромальной по сравнению с синдромальной гипоплазией внутривнутрипеченочных желчных протоков были более высокие значения холестаза и биохимического синдрома цитолиза (табл. 2). У пациентов обеих групп повышение уровня билирубина в сыворотке

Таблица 1

Уровень физического развития у детей с синдромальной и несиндромальной формой гипоплазии внутривнутрипеченочных желчных протоков

Уровень физического развития	Несиндромальная форма гипоплазии внутривнутрипеченочных желчных протоков ($n = 10$)	Синдромальная форма гипоплазии внутривнутрипеченочных желчных протоков ($n = 10$)	p
Очень низкий (<3 центилей)	7/10	3/10	0,07
Низкий (3–10 центилей)	1/10	3/10	0,26
Ниже среднего (10–25 центилей)	1/10	0/10	0,3
Средний (25–75 центилей)	1/10	1/10	1,0
Выше среднего (75–90 центилей)	0/10	1/10	0,3
Высокий (90–97 центилей)	0/10	2/10	0,14

Таблица 2

**Лабораторные проявления гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков
у детей с синдромальной и несиндромальной формой**

Показатели	Синдромальная форма гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков (n = 10)	Несиндромальная форма гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков (n = 10)	p
Билирубин общий, мкмоль/л	256,3 ± 63,38	361,0 ± 41,21	0,14
Билирубин прямой, мкмоль/л	141,9 ± 33,19	195,0 ± 19,31	0,24
ЩФ, ЕД/л	682,3 ± 100,56	745,7 ± 106,26	0,75
ГГТП, ЕД/л	116,7 ± 39,36	183,7 ± 72,72	0,49
Холестерин, ммоль/л	8,0 ± 2,51	5,5 ± 0,92	0,21
АлАТ, ЕД/л	136,7 ± 32,03	187,6 ± 29,26	0,21
АсАТ, ЕД/л	188,9 ± 34,48	391,6 ± 66,4	0,023
Общий белок, г/л	76,5 ± 1,89	77,5 ± 1,63	0,54
Альбумин, г/л	37,3 ± 2,18	40,2 ± 1,83	0,3
Протромбиновый индекс, %	70,1 ± 5,99	67,3 ± 4,89	0,79
Фибриноген, мг/л	2687,0 ± 293,9	2689,2 ± 230,4	0,97
АЧТВ, сек	43,6 ± 3,36	42,3 ± 6,56	0,23

происходило в основном за счет прямой фракции. Повышение активности трансаминаз было более выражено также при несиндромальной форме гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков. Следует отметить, что повышение уровня АсАТ было более выраженным, чем повышение АлАТ. Статистически значимые отличия были получены только в отношении АсАТ ($p = 0,023$). Коэффициент де Ритиса (отношение АсАТ/АлАТ) при синдромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков составлял 1,4, тогда как при несиндромальной – 2,1, что свидетельствует о более выраженном деструктивном поражении печени. Важно отметить, что нарушение синтетической функции печени было у всех пациентов обеих групп, однако к моменту операции биохимические показатели были скорректированы.

Результаты макроскопического исследования. У всех пациентов с несиндромальной и у семи пациентов (70%) с синдромальной формой гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков макроскопически печень была мелкозернистой, цвет варьировал от желто-зеленого до темно-зеленого. В трех наблюдениях (30%) синдромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков печень имела гладкую поверхность и коричневую окраску.

Из литературы известно, что гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков может сочетаться с аномалиями наружных желчевыводящих путей [1]. В нашем исследовании гипоплазия желчного пузыря была выявлена у девяти детей (90%) с синдромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков и у восьми пациентов (80%) с несиндромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков. Гипоплазия холедоха имела место у шести больных (60%) с синдромальной и семи (70%) пациентов с несиндромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков.

У одного ребенка (10%) с синдромальной формой гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков в проекции паренхимы всех сегментов печени были выявлены множественные кистозные расширения внутрипеченочных желчных протоков размерами от 5,0 до 30,0 мм. Подобные изменения внутрипеченочных желчных протоков при синдроме Alagille описаны в литературе [11].

Результаты гистологического исследования. Патогистологические особенности удаленной нативной печени детей-реципиентов с синдромальной и несиндромальной формой гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков представлены в табл. 3.

Основной гистологической характеристикой синдромальной и несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков является дуктопения, которая определяется как снижение количества желчных протоков по отношению к количеству портальных трактов [6]. В нашем исследовании дуктопения была выявлена у 90% пациентов с синдромальной формой гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков. В большинстве портальных трактов при наличии артерии и вены отсутствовали желчные протоки (рис. 1), тогда как при несиндромальной форме дуктопения определялась только в 30% наблюдений ($p = 0,01$). По данным литературы, дуктопения при синдромальной форме гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков у детей старше 6 месяцев встречается в 90–95% наблюдений [7, 10].

Пролиферация желчных протоков легкой или умеренной степени в порто-портальных фиброзных септах в сочетании с исчезновением желчных протоков в портальных трактах была отмечена у четырех пациентов (40%) с синдромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков. У этих пациентов пролиферация желчных протоков сочеталась с развитием цирроза в трех наблюдениях, что со-

Таблица 3

Основные морфологические признаки гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков у детей с синдромальной и несиндромальной формой

Признак	Несиндромальная форма гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков (n = 10)	Синдромальная форма гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков (n = 10)	p
Активность воспаления по Knodell, баллы	2,9 ± 0,43	1,6 ± 0,37	0,01
Перипортальные и мостовидные некрозы	6/10	4/10	0,37
Внутридольковые фокальные некрозы и баллонная дистрофия гепатоцитов	7/10	4/10	0,18
Воспалительная инфильтрация портальных трактов: мононуклеарная полинуклеарная	7/10 0/10	6/10 1/10	0,64 0,3
Степень выраженности фиброза по Desmet, баллы:	3,9 ± 0,1	2,7 ± 0,37	0,008
портальный фиброз без септ (1 балл)	0/10	2/10	0,14
портальный фиброз с единичными септами (2 балла)	0/10	2/10	0,14
многочисленные септы без цирроза (3 балла)	1/10	3/10	0,26
цирроз (4 балла)	9/10	3/10	0,01
Перисинуоидальный фиброз	8/10	4/10	0,07
Склероз стенки центральных вен	10/10	8/10	0,14
Пролиферация желчных протоков	7/10	4/10	0,18
деструкция (дистрофия и некроз) клеток желчного эпителия	7/10	4/10	0,18
пролиферация клеток желчного эпителия формирующих «дуктулоподобные структуры»	4/10	0/10	0,03
Дуктопения	3/10	9/10	0,01
Дистрофия и склероз интимы артерий портальных трактов	1/10	3/10	0,26
Степень выраженности холестаза:			
застой желчи внутриклеточно	9/10	8/10	0,53
застой желчи в желчных капиллярах	9/10	8/10	0,53
застой желчи в желчных протоках	7/10	5/10	0,36
Белковая дистрофия гепатоцитов	9/10	7/10	0,26
Жировая дистрофия гепатоцитов	1/10	1/10	1,0
Гигантоклеточная трансформация гепатоцитов	4/10	1/10	0,12
Кольцевидное распределение хроматина в ядрах гепатоцитов «песочные ядра»	2/10	1/10	0,53
Расширение и полнокровие синусоидов	5/10	6/10	0,65

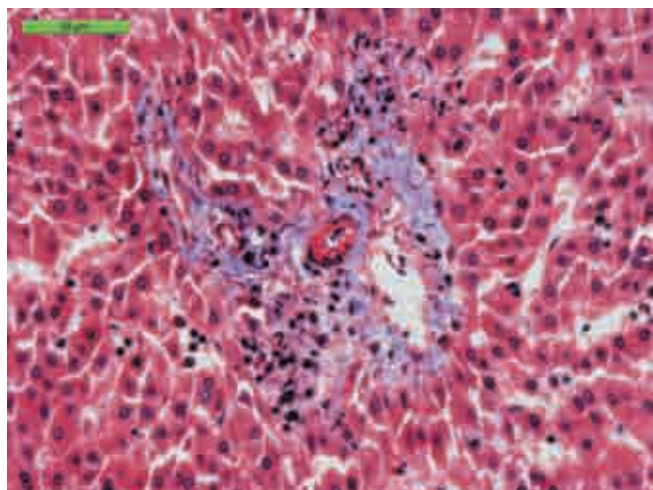


Рис. 1. Синдромальная гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков у мальчика семи месяцев. В портальном тракте имеются артерия, вена и отсутствует желчный проток. Окраска трихромом по Масону. 40×10

ответствует данным литературы [12]. Выраженная пролиферация желчных протоков при несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков была выявлена у семи пациентов (70%). При этом следует отметить различия в структуре пролиферируемых желчных протоков при синдромальной и несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков. На рис. 2 видны пролиферирующие желчные протоки с дистрофией и некротическими изменениями холангиоцитов у пациента с синдромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков.

У всех пациентов с пролиферацией желчных протоков при несиндромальной форме гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков также были выявлены дистрофия и некроз эпителиоцитов желчных протоков. Однако в четырех наблюдениях (40%) холангиоциты располагались группами, формируя «дуктулоподобные» структуры в

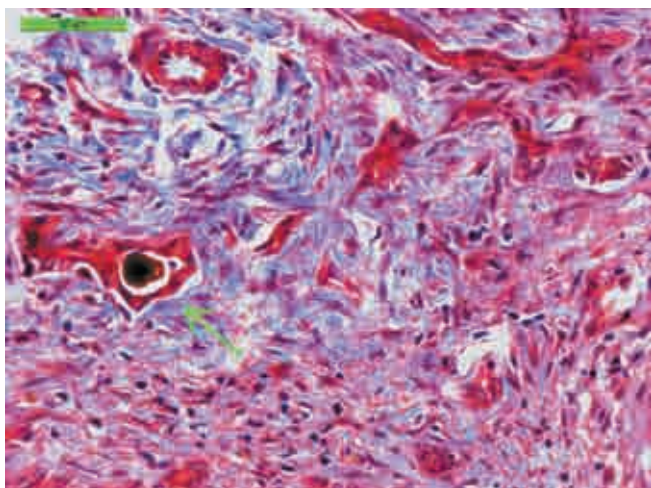


Рис. 2. Дистрофия и некроз эпителиоцитов желчных протоков в портальном тракте печени у мальчика шести месяцев с синдромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков. Окраска трихромом по Масону. 40×10

фиброзных септах (рис. 3) и вокруг сосудов портальных трактов (рис. 4). При синдромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков формирование дуктулоподобных структур отсутствовало, это различие статистически достоверно ($p = 0,03$). Эти особенности могут быть связаны с нарушением эмбриогенеза внутрипеченочного билиарного дерева (нарушение развития протоковой пластины). Как известно из литературы [12, 13], отсутствие нормальных желчных протоков и пролиферация несформированных желчных протоков с распределением гипоплазированных клеток желчного эпителия вокруг артерии и вены портальных трактов являются следствием нарушения эмбриогенеза внутрипеченочных желчных прото-

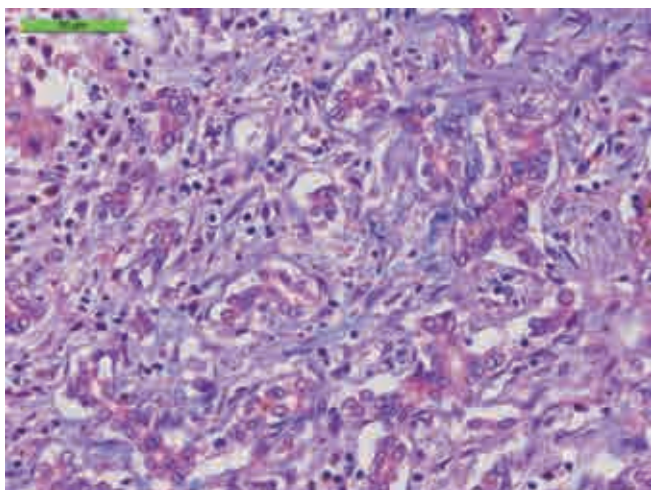


Рис. 3. Холангиоциты в фиброзных септах располагаются группами, формируя «дуктулоподобные» структуры у мальчика в возрасте четырех месяцев с несиндромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков. Окраска трихромом по Масону. 40×10

ков при гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков.

При сравнении степени холестаза между группами синдромальной и несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков статистически значимых различий не выявлено. При обеих формах гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков был выявлен умеренный интрацеллюлярный холестаз, накопление желчи в желчных капиллярах, в желчных протоках портальных трактов и фиброзных септ. Так, интрацеллюлярный холестаз был выявлен у 80% пациентов с синдромальной и у 90% с несиндромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков, накопление желчи в желчных капиллярах – в 80 и 90% наблюдений, в желчных протоках портальных трактов и фиброзных септ – в 50 и 70% наблюдений соответственно.

Степень гистологической активности при гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков была оценена в баллах с использованием индекса Knodell. У пациентов с несиндромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков воспалительно-деструктивные изменения были достоверно более выраженными, чем при синдромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков ($p = 0,01$). Следует отметить, что при несиндромальной форме перипортальные и мостовидные некрозы, а также внутридольковые фокальные некрозы и баллонная дистрофия гепатоцитов (рис. 5) были более выраженными. Статистически достоверных различий в частоте выявления этих признаков не отмечено. Степень воспалительной инфильтрации портальных трактов была минимальной в обеих группах и представлена в основном малыми лимфоцитами. Отметим, что суммарная оценка гистологической

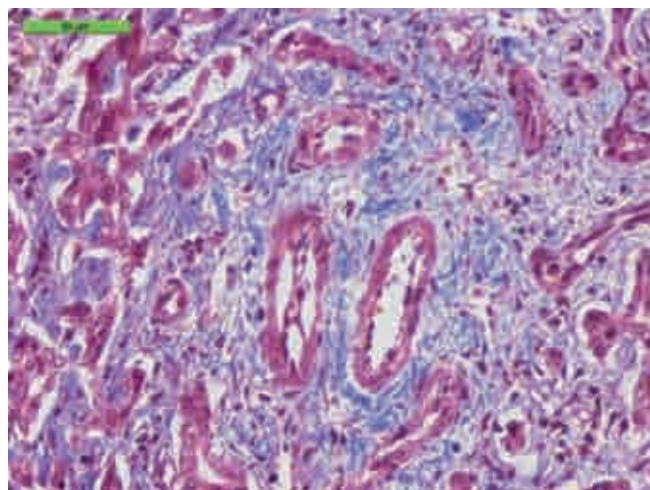


Рис. 4. Гипоплазированные желчные протоки распределены вокруг артерий портального тракта у девочки четырех месяцев с несиндромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков. Окраска трихромом по Масону. 40×10

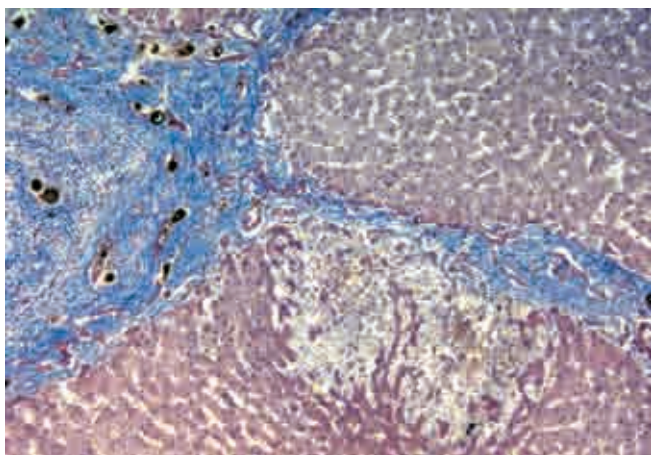


Рис. 5. Очаговый некроз в 1-й зоне ацинуса у девочки восьми месяцев с несиндромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков. Окраска трихромом по Масону. 10x10

активности по Knodell в обеих группах была минимальной или слабовыраженной.

Формирование фиброза и цирроза печени, было более выражено у пациентов с несиндромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков ($p = 0,008$). У девяти пациентов (90%) с несиндромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков были выявлены гистологические признаки цирроза печени (рис. 6), тогда как цирроз печени при синдромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков мы наблюдали только у троих больных (30%). Полученные нами данные соответствуют результатам работ Emerick с соавт. [7] и Geller с соавт. [2], которые также отмечали более частое развитие цирроза печени при несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков (более 50%), чем при синдромальной (15% наблюдений).

Степень перисинусоидального фиброза (рис. 7) также была более выражена при несиндромальной, чем при синдромальной форме гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков: 80 и 40% соответственно. Кроме того, гигантоклеточная трансформация гепатоцитов встречалась чаще при несиндромальной, чем при синдромальной форме гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков: 40 и 10% соответственно. Однако различия в частоте перисинусоидального фиброза и гигантоклеточной трансформации гепатоцитов статистически не достоверны.

В трех наблюдениях (30%) при синдромальной форме гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков в мышечном слое артерий портальных трактов была выявлена атрофия гладкомышечных клеток с замещением их соединительной тканью (рис. 8). У пациентов обеих групп были выявлены такие гистологические признаки, как расширение

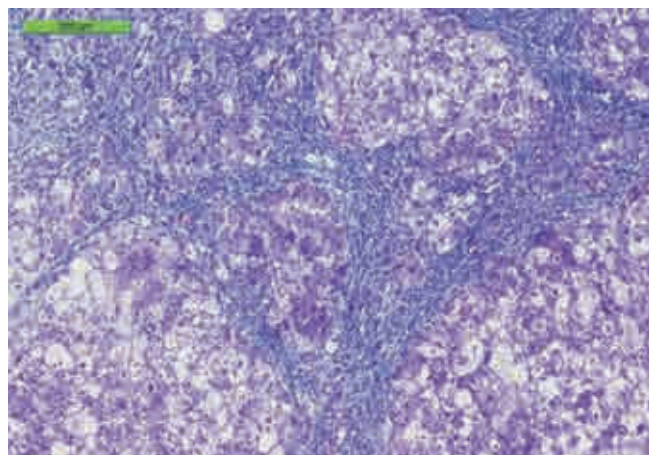


Рис. 6. Цирроз печени у мальчика 11 месяцев с несиндромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков. Окраска трихромом по Масону. 10x10

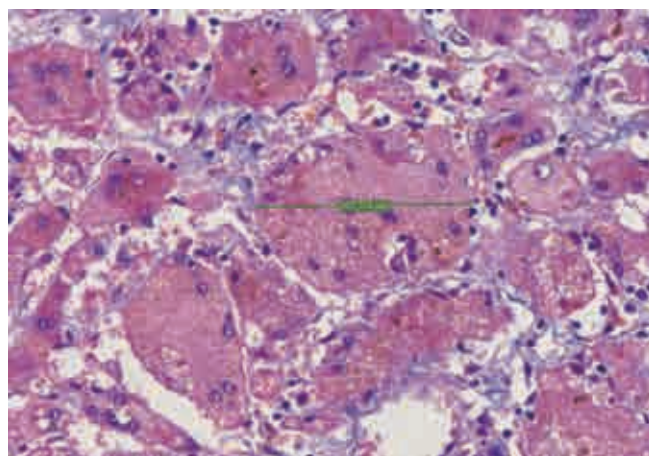


Рис. 7. Перисинусоидальный фиброз и гигантоклеточная трансформация гепатоцитов у мальчика четырех месяцев с несиндромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков. Окраска трихромом по Масону. 40x10

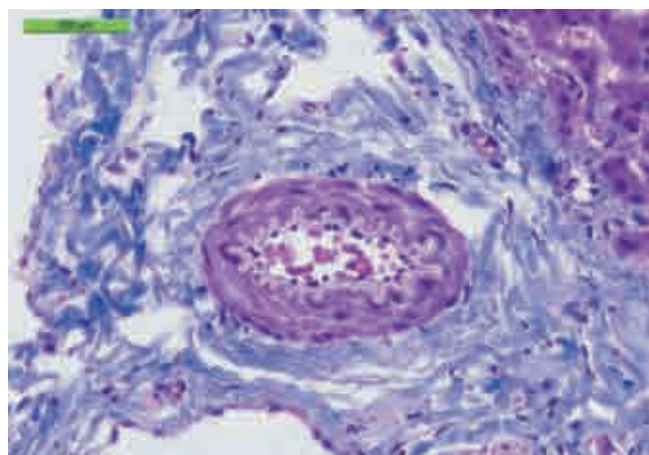


Рис. 8. Атрофия гладкомышечных клеток с замещением их соединительной тканью в мышечном слое артерий портального тракта у девочки 40 месяцев с синдромальной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков. Окраска трихромом по Масону. 40x10

и полнокровие синусоидов, формирование «псевдотубул» из гепатоцитов, кольцевидное распределение хроматина в ядрах гепатоцитов с появлением так называемых «песочных ядер». Эти морфологические признаки почти в равной степени встречались при синдромальной и несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков.

Таким образом, морфологическая картина при несиндромальной, в отличие от синдромальной, гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков характеризуется более грубой структурной перестройкой как паренхимы (более выраженные перипортальные некрозы, фокальные некрозы и дистрофия гепатоцитов, появление большого количества гигантских многоядерных гепатоцитов, а также очагов перисинусоидального фиброза), так и портальных трактов (отсутствие нормальных желчных протоков, редко визуализируются артерии и вены, экспрессия пролиферации несформированных желчных протоков с распространением на фиброзные септы). Более частым патоморфологическим признаком синдромальной формы гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков является дуктопения ($p = 0,01$). Частым проявлением несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков являются пролиферированные клетки желчного эпителия, формирующие «дуктулоподобные структуры» ($p = 0,03$). Степень воспалительно-деструктивных изменений была более выраженной при несиндромальной форме гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков. Фиброз или цирроз при несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков формируется чаще ($p = 0,008$).

С целью выявления клинико-морфологической взаимосвязи у пациентов с синдромальной и несиндромальной формой гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков был проведен корреляционный анализ. Сравнивали биохимические показатели с выраженностью воспалительно-деструктивных изменений и уровнем фиброза печени, однако корреляционный анализ не выявил связи между биохимическими показателями с уровнем фиброза или активностью деструктивно-воспалительных изменений печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные указывают на более выраженные клинико-морфологические проявления при несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков. При исследовании клинических данных достоверных различий при синдромальной и несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков не получено. Были выявлены достоверно значимые различия в биохимическом проявлении синдрома цитолиза при

несиндромальной форме гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков (уровень АсАТ).

Морфологическое исследование подтверждает более частое выявление пролиферированных несформированных желчных протоков у пациентов с несиндромальной формой гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков. Дуктопения выявляется чаще при синдромальной форме гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков. Степень воспалительно-деструктивных изменений печени при несиндромальной гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков является более выраженной. Также при этой форме более выражен фиброз и чаще формируется цирроз печени. Эти результаты позволяют утверждать о более тяжелом течении заболевания печени у пациентов с несиндромальной формой гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Figiel S.C., Franco A., Pucar D., Lewis K.N., Lee J.R. Paucity of biliary ducts: A rare etiology of neonatal cholestasis // J. Radiol. Case. Rep. 2012; 6 (2): 29–38.
2. Geller S.A., Petrovic L.M. Biopsy Interpretation of the Liver, 2nd. ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2009: 416.
3. Kamath B.M., Schwarz K.B., Hadzic N. Alagille syndrome and liver transplantation // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2010; 50 (1): 11–15.
4. Pober B.R. Williams-Beuren syndrome. The New England Journal of Medicine. 2010; 362: 239–252.
5. Kocak N., Gürakan F., Yüce A., Caqlar M., Kale G., Gokus S. Nonsyndromic paucity of interlobular bile ducts: clinical and laboratory findings of 10 cases // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1997; 24 (1): 44–48.
6. Mizuguchi Y. Liver Biopsy in Modern Medicine. InTech. 2011: 378.
7. Emerick K.M., Rand E.B., Goldmuntz E., Krantz I.D., Spinner N.B., Piccoli D.A. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis // Hepatology. 1999; 29 (3): 822–829.
8. Turnpenny P.D., Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management // Eur. J. Human Genetics. 2012; 20 (3): 251–257.
9. Kahn E.I., Daum F., Markowitz J., Teichberg S., Duffly L., Harper R., Aiges H. Nonsyndromic paucity of interlobular bile ducts: light and electron microscopic evaluation of sequential liver biopsies in early childhood // Hepatology. 1986; 6 (5): 890–901.
10. Burt A.D., Portmann B.C., Ferrell L.D. MacSween's Pathology of the Liver, 5th. ed. // Churchill Livingstone. 2006: 992.
11. Gorelick F.S., Dobbins J.W., Burrell M., Riely C.A. Biliary tract abnormalities in patients with arteriohepatic dysplasia // Dig. Dis. Sci. 1982; 27 (9): 815–820.
12. Hashida Y., Yunis E.J. Syndromic paucity of interlobular bile ducts: hepatic histopathology of the early and endstage liver // Pediatr. Pathol. 1988; 8: 1–15.
13. Desmet V.J. Pathogenesis of Ductal Plate Abnormalities. Mayo Clinic Proceedings. 1998; 73 (1): 80–89.