

ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания	5
Список сокращений и условных обозначений.....	7
Введение.....	12
Глава 1. Анатомо-физиологические особенности печени.	
Методы диагностики болезней печени	14
Топографическая анатомия печени.....	14
Строение печеночной долики	15
Клеточная структура печени.....	18
Кровоснабжение печени	21
Лимфатическая система печени	22
Иннервация печени	22
Функции печени	23
Билиарная система	31
Методы диагностики заболеваний печени	32
Глава 2. Неалкогольная жировая болезнь печени	55
Глава 3. Алкогольная болезнь печени	83
Глава 4. Лекарственные поражения печени	108
Глава 5. Аутоиммунный гепатит	135
Глава 6. Первичный билиарный холангит	157
Глава 7. Первичный склерозирующий холангит	166
Глава 8. Иммуноглобулин-G4-ассоциированная болезнь. Иммуноглобулин-G4-ассоциированный холангит.....	174
Глава 9. Пигментные гепатозы	184
Синдром Жильбера	185
Синдром Криглера–Найяра	189
Синдром Дубина–Джонсона	193
Синдром Ротора	195
Глава 10. Синдром Алажиля.....	198
Глава 11. Дефицит лизосомной кислой липазы.....	211
Глава 12. Болезнь Вильсона–Коновалова	227

Глава 13. Первичный гемохроматоз	236
Глава 14. Заболевания печени при беременности	242
Печень и нормально протекающая беременность	242
Заболевания печени, обусловленные беременностью	243
Внутрипеченочный холестаза беременных	244
Острая жировая дистрофия печени беременных	250
Поражение печени при преэклампсии/эклампсии	260
HELLP-синдром	266
Глава 15. Цирроз печени	272
Осложнения циррозов печени	288
Печеночная энцефалопатия	288
Асцит	294
Инфекционные осложнения	298
Спонтанный бактериальный перитонит	300
Портальная гипертензия	303
Кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка	304
Гепаторенальный синдром	307
Трансплантация при циррозах печени	310
Глава 16. Гепатоцеллюлярная карцинома	314
Предметный указатель	347

Введение

Заболевания печени длительное время были и остаются актуальной и социально значимой проблемой здравоохранения практически во всех странах мира. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2019 г. заболевания печени стали причиной примерно 2 млн смертей. В общей структуре смертности цирроз печени (ЦП) и рак печени в настоящее время занимают соответственно 11-ю и 24-ю позиции.

Третье десятилетие XXI в. характеризуется угрожающим ростом числа неинфекционных заболеваний печени, которые стали значимой причиной неблагоприятных исходов. В изменившейся в последнее время структуре гепатологической патологии следует отметить приоритет неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), лекарственного повреждения печени (ЛПП), алкогольной болезни печени (АБП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Важную роль приобретают аутоиммунные, генетически детерминированные болезни печени, верификация которых стала доступной в связи с внедрением в клиническую практику современных диагностических тестов. Не теряют своей актуальности и болезни печени беременных.

Среди причин смерти от неинфекционных болезней печени особое внимание заслуживает НАЖБП; заболеваемость и смертность пациентов с данной патологией носит прогрессирующий характер из-за наличия коморбидных сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа). Непосредственными причинами смерти при НАЖБП становятся сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ЦП, ГЦК, злокачественные опухоли кишечника, молочной железы, почек, а также осложнения СД 2-го типа. В настоящее время ГЦК, в том числе в исходе НАЖБП, стала пятой по распространенности причиной рака в мире и занимает третье место по причинам онкологической смертности; ежегодно регистрируется 854 тыс. новых случаев ГЦК и 810 тыс. смертей.

В большинстве стран мира сохраняются высокие показатели смертности от болезней печени, связанных с алкоголем, с последующим фатальным исходом от осложнений ЦП.

АБП и НАЖБП в настоящее время остаются наиболее частыми показаниями к трансплантации печени.

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении пациентов с болезнями печени невирусной этиологии, по-прежнему обсуждаются ме-

тоды терапии, что диктует необходимость концентрации внимания на выработке высокоэффективной стратегии лекарственной терапии на фоне мероприятий общего характера, связанных с модификацией стиля жизни и характера питания пациентов.

Все изложенное послужило основанием для написания данного руководства, в котором нашли отражения последние достижения медицинской науки и клинической практики в диагностике и лечении болезней печени невирусной этиологии.

*И.В. Козлова,
М.А. Осадчук*

Глава 8

Иммуноглобулин-G4-ассоциированная болезнь. Иммуноглобулин-G4-ассоциированный холангит

Определение

IgG4-ассоциированная болезнь (IgG4-АБ) — иммунозависимая системная патология, которая характеризуется диффузной или очаговой воспалительной инфильтрацией пораженных органов и тканей плазматическими клетками, экспрессирующими IgG4, с последующим развитием облитерирующего флебита и фибросклероза соответствующих органов и сопровождается повышением содержания IgG4 в сыворотке крови. [1, 2]

IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит (IgG4-АСХ) — особая форма склерозирующего холангита, характеризующаяся повышением сывороточного уровня IgG4, инфильтрацией IgG4-позитивными плазматическими клетками стенок желчных протоков в сочетании с фибротическими изменениями в них, а также положительным ответом на терапию ГК [12].

Эпидемиология

IgG4-ассоциированное заболевание было выделено в качестве самостоятельной нозологической формы в 2003 г., когда у пациентов с аутоиммунным панкреатитом (АИП) 1-го типа были обнаружены признаки системного поражения, в частности с вовлечением желчных путей, слюнных желез, забрюшинного пространства. В 2012 г. была предложена первая международная номенклатура заболевания. Тем не менее классические проявления IgG4-ассоциированного заболевания, в частности поражение

гепатобилиарной системы в сочетании с ретроперитонеальным фиброзом и тиреоидитом Риделя (характеризующимся распространенным фиброзом и часто поражающим, помимо щитовидной железы, окружающие структуры), были описаны еще в 60-х годах прошлого века.

IgG4-АБ чаще развивается в среднем и пожилом возрасте. Распространенность данной патологии отмечается выше среди мужчин, чем среди женщин, хотя частота различных клинических форм может варьировать в зависимости от возраста и пола. Так, у мужчин чаще встречаются аутоиммунный панкреатит 1-го типа, ретроперитонеальный фиброз и тубулоинтерстициальный нефрит, у женщин – сиалоаденит, дакриoadенит и тиреоидит.

Согласно исследованию 2011 г., посвященному аутоиммунному панкреатиту (другому варианту IgG4-АБ), его распространенность и заболеваемость составили 4,6 и 1,4 случая на 100 000 населения соответственно [14].

У 39% пациентов был диагностирован IgG4-АСХ с распространенностью и заболеваемостью 1,8 и 0,5 случая на 100 000 населения соответственно. Заболевание обычно наблюдалось в возрасте старше 50 лет, большинство пациентов – мужчины. У 60% больных IgG4-АСХ сочетался с АИП, часто диагностируемым первым. Скудность статистических данных является одной из насущных проблем изучения IgG4-АБ, в частности IgG4-АСХ, что требует проведения дальнейших исследований [17].

Факторы риска, патогенез

Этиология IgG4-АСХ остается неизвестной, предполагаемым является аутоиммунный генез. Ведущей теорией патогенеза IgG4-АСХ считается aberrантное взаимодействие между врожденным иммунитетом, Т- и В-клеточным иммунитетом [6].

Генетическая предрасположенность играет важную роль в развитии IgG4-АСХ I. Серотипы HLA DRB1*0405 и DQB1*0401 чаще встречаются при IgG4-АСХ в японской популяции, чем в других этнических группах. Было обнаружено, что HLA-DRB1*0301-DQB1*0201 чаще бывает у пациентов с IgG4-АСХ и IgG4-АИП. Гаплотипы HLA-B*07 и DRB1*15 также чаще встречаются при IgG4-АСХ. С возникновением или более высокой активностью IgG4-АСХ связаны пять однонуклеотидных полиморфизмов: цитотоксический Т-лимфоцитарно-ассоциированный белок 4 (CTLA4), ФНО, Fc-рецептороподобный 3 (FCRL3), трипсин 1 (PRSS1) и муковисцидозный регулятор трансмембранной проводимости (CFTR) [6].

Патогенез IgG4-АБ изучен недостаточно. Предполагают, что IgG4 играет особую роль в развитии толерантности к аллергенам и в ответной реакции

на некоторые инфекционные агенты, однако его физиологическое значение до конца не определено. IgG4-антитела не являются патогенными, скорее, регулируют реакцию организма на другие первичные процессы [3, 8].

При этом во всех поврежденных тканях можно обнаружить сходные гистологические, серологические и клинические признаки.

В течении IgG4-АБ можно выделить две фазы — воспаление и фиброз. В воспалительной фазе происходит клональная экспансия патогенных В- и Т-клеток, которые накапливаются в тканях и секретируют различные цитокины, хемокины, факторы роста и ферменты, поддерживающие воспаление и способствующие развитию фиброза. На втором этапе лимфоцитарные инфильтраты замещаются отложениями соединительной ткани, что в конечном счете приводит к нарушению функции пораженного органа. Ответственными за созревание В-клеток IgG4-секретирующие плазматические клетки считают Т-хелперы, выделяющие ИЛ-4. В воспаленных тканях плазматические клетки вызывают активацию CD4- и CD8-цитотоксических Т-клеток, повреждающее действие которых связано с выделением различных цитолитических и фиброгенных молекул, таких как перфорин, трансформирующий фактор роста β , интерферон γ , ИЛ-1 и ИЛ-6. Кроме того, плазматические клетки участвуют в активации фибробластов и отложении внеклеточного матрикса [10, 11].

Классификация

Код по МКБ-10

D 89.8 Другие уточненные нарушения с вовлечением иммунного механизма, не классифицированные в других рубриках.

Код по МКБ-11

4B4Z Болезни иммунной системы, неуточненные.

Клиническая картина

При IgG4-АБ зачастую диагностируют мультиорганное поражение, его отмечают у 60–90% пациентов [5, 7, 12].

IgG4-АБ может имитировать аутоиммунные болезни (системную красную волчанку, синдром Шегрена, гранулематоз Вегенера), характеризоваться быстрой потерей массы тела, в ряде случаев может протекать бессимптомно. Опубликованы описания клинических случаев, когда при ретроспективной оценке состояния длительно наблюдаемых пациентов с ПСХ, не получавших адекватной терапии, выявляется IgG4-АСХ. Частота IgG4-АСХ среди IgG4-АБ составляет 25–26% [4, 9].

IgG4-АБ характеризуется диффузным или локальным (очаговым, нодулярным) поражением самых разных органов, возникающих синхронно

(одномоментно) или метахронно (последовательно, с разными временными интервалами). Современные представления об IgG4-АБ включают понятие об IgG4-ассоциации, системности поражения и общности морфологии (лимфоплазмоцитарная инфильтрация и фиброз). Увеличение лимфатических узлов считается достаточно частым проявлением, симптомы бронхиальной астмы и аллергии встречаются примерно в 40% случаев.

Поражение гепатобилиарной системы при IgG4-АБ является манифестным проявлением и чаще всего выражается в виде аутоиммунного IgG4-ассоциированного панкреатита.

IgG4-АСХ находится на втором месте по количеству наблюдений. IgG4-ассоциированный гепатит встречается редко. Частота IgG4-АСХ среди IgG4-АБ составляет 25–26%. Более 90% пациентов с IgG4-АСХ страдают АИП 1-го типа, у остальных отмечается изолированный холангит.

Клиническая картина IgG4-АСХ характеризуется высокой частотой желтухи, уменьшением массы тела и периодической болью в животе без определенной локализации. Типичными жалобами у пациентов с IgG4-АСХ являются пожелтение кожного покрова и слизистых оболочек, потеря массы тела, ощущение дискомфорта в правом подреберье, в том числе боль ноющего характера, кожный зуд. Нередко развивается подпеченочная желтуха (из-за сужения склерозированных желчных протоков) с характерными для нее клинико-лабораторными признаками.

Диагностика

Диагноз IgG4-АСХ основывается на комбинации клинических проявлений, лабораторных, в том числе серологических, маркеров, данных инструментальной диагностики — МРТ, эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, КТ, результатов гистологического исследования. Окончательный диагноз удается поставить после выполнения биопсии печени или оперативного вмешательства, поэтому «золотым стандартом» диагностики считают морфологическое исследование печени.

Характерными гистологическими проявлениями (диагностическими критериями) являются:

- наличие перидуктального инфильтрата с преобладанием лимфоцитов и плазматических клеток с обилием IgG4⁺-клеток (>10 IgG4⁺-клеток в поле зрения при увеличении микроскопа в 400 раз и соотношении IgG4⁺/IgG⁺ >0,40);
- очаги склероза муарового вида;
- облитерирующий флебит.

Течение IgG4-АСХ и ПСХ практически неразличимо. Часто в клинических проявлениях могут доминировать признаки холангита, обусловлен-

ного образованием стриктур как крупных, так и более мелких протоков. Возможна ассоциация с АИГ [13].

Для IgG4-АСХ характерно повышение концентрации IgG4 в сыворотке крови >135 мг/дл. Однако полностью опираться на этот признак в диагностике нельзя, поскольку он не строго специфичен ввиду повышения его уровня при бронхиальной астме, атопическом дерматите, раке поджелудочной железы, бронхоэктазах, синуситах и многих других заболеваниях.

Трудности с диагностикой IgG4-АСХ могут возникать при исследовании субкапсулярных биоптатов печени. Это связано с тем, что в материале зачастую отсутствуют междольковые желчные протоки с патогномичными изменениями или изменения в дистальных участках билиарного дерева, которые минимальны и недостаточны для уверенного суждения. В ряде случаев вокруг желчных протоков (особенно проксимальных) формируются так называемые *воспалительные псевдоопухли*, представленные разрастаниями перидуктальной соединительной ткани с замурованными участками паренхимы печени. Подобные проявления затрудняют дифференциальную диагностику с проксимальной холангиоцеллюлярной карциномой и не всегда являются IgG4-ассоциированными. Диагноз IgG4-АСХ может быть установлен только при наличии полной клинической картины, физикальных и лабораторных данных, соответствующих радиологических исследований. Проводят МРТ-холангиографию, реже эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию. На холангиограммах отмечаются сегментарные стриктуры и стриктуры дистальных желчных протоков, в то время как при ПСХ определяются «бусоподобные» стриктуры. Развитие патологических изменений в других органах и положительная реакция на терапию ГК также позволяет заподозрить IgG4-АСХ. Повышенные уровни IgG4 в сыворотке крови неспецифичны, но действительно являются частью диагностических критериев, предложенных HISORt для IgG4-АСХ.

Система HISORt (**табл. 8.3**) включает следующие группы признаков: Н – Histology (гистологические признаки); I – Imaging (лучевые); S – Serology (серологические); O – Other organ involvement (вовлечение других органов); Rt – Response to steroid therapy (ответ на терапию ГК) [14].

Диффузное воспаление вызывает более длительный стеноз при холангиографии в отличие от короткого стеноза у пациентов с ПСХ. Фибровоспалительное поражение наблюдается главным образом в строении стенки желчного протока, тогда как эпителий желчного протока не поврежден. ГК-терапия приводит к значительному улучшению. Хотя прогноз у пациентов с IgG4-АСХ хороший, в некоторых случаях развиваются ПГ и ЦП [15, 16].

Стоит отметить, что в 5% случаев повышенный уровень антител IgG4 встречается у здоровых людей в общей популяции.

Морфологическое подтверждение строго обязательно для исключения малигнизации и других состояний, протекающих под маской IgG4-АБ. Решающим в установлении диагноза считается гистологическое исследование. IgG4-позитивные клетки в желчных протоках обнаруживаются в 88% биоптатов. Выделяют ряд гистологических критериев IgG4-АБ, которые условно подразделяют на большие и малые (**табл. 8.1**).

Таблица 8.1. Гистологические критерии иммуноглобулин-G4-ассоциированной болезни

«Большие» гистологические критерии	Лимфоплазмоцитарная инфильтрация
	Высокий процент IgG4-положительных плазматических клеток
	Склерозирующий фиброз
	Облитерирующий флебит
	Эозинофильная инфильтрация
«Малые» гистологические критерии	Герминативные центры
	Лимфоидные фолликулы
	Необлитерирующие флебиты
	Облитерирующие артерииты

Изолированные формы IgG4-АСХ чрезвычайно трудно отличить от холангиокарциномы. В частности, R.P. Graham et al. описали наблюдения за девятью пациентами, у которых проводили дифференциальную диагностику с ПСХ всеми доступными методами, и лишь у одного из девяти IgG4-АСХ был диагностирован до оперативного вмешательства. Наличие у пациентов IgG4-АСХ в настоящее время не рассматривают в качестве фактора, увеличивающего риск развития холангиоцеллюлярной карциномы, из-за малого количества наблюдений подобных случаев. Ранее были отмечены два сообщения об одновременной диагностике холангиоцеллюлярной карциномы и IgG4-АСХ и описание клинического случая развития холангиоцеллюлярной карциномы во время лечения предсуществующего склерозирующего холангита.

Дифференциальную диагностику IgG4-АСХ проводят с ПСХ и первичным билиарным циррозом: учитывают перидуктальный циркулярный («луковичный») склероз, дуктопению, неказеозные эпителиоидно-клеточ-

ные гранулемы в паренхиме и строме печени, выраженность некротических и воспалительных изменений; обязательно проводится тщательный клиничко-морфологический анализ с учетом ответа на терапию.

В 2017 г. S.H. Moon et al. предложили балльную оценку, дающую возможность дифференцировать ПСХ и IgG4-АСХ. Учитывались такие критерии, как возраст, изменения со стороны других органов, наличие воспалительных заболеваний кишечника, концентрация IgG4 в сыворотке крови и холангиографические особенности. На основе этих переменных была разработана система подсчета баллов, которая представлена в **табл. 8.2**. Авторы предлагают рассматривать количество баллов от 7 и выше в качестве критерия определенного IgG4-АСХ.

Таблица 8.2. Балльная оценка дифференциальной диагностики первичного склерозирующего холангита и иммуноглобулин G4-ассоциированного склерозирующего холангита

Параметр	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
Возраст, годы	<30	30–39	40–49	50–59	≥60
Наличие изменений со стороны других органов	Нет	—	—	Да	—
Четкообразные изменения на холангиограммах	Да	—	Нет	—	—
Общее число баллов	Заключение				
От 0 до 4	Вероятный ПСХ				
От 5 до 6	Необходима стероидная терапия <i>ex juvantibus</i>				
От 7 до 9	Определенный IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит				

Критерии диагноза

Существует две группы диагностических критериев IgG4-АСХ — HISORt (2006) и Международные критерии 2012 г., представленные рабочей группой Комитета по исследованию IgG4-АБ и Комитета по исследованию труднодиагностируемых заболеваний печени и билиарного тракта (**табл. 8.3, 8.4**) [14].

Таблица 8.3. Критерии диагноза иммуноглобулин-G4-склерозирующего холангита (HISORt)

Гистологическое исследование	Лимфоплазмоцитарный инфильтрат с содержанием не менее 10 IgG4-позитивных клеток в поле зрения большого увеличения в стенке и по периферии желчного протока, ассоциированный с облитерирующим флебитом и сториформным фиброзом
Лучевые методы	Не менее одной флотирующей/мигрирующей стриктуры с вовлечением внутрипеченочного, проксимального внепеченочного или интрапанкреатической части желчного протока
Серологические методы	Повышенный уровень сывороточного IgG4
Поражение других органов	Поджелудочная железа (типичные холангиографические или гистологические признаки АИП); ретроперитонеальный фиброз; почки; слюнные/слезные железы
Ответ на терапию ГК	Нормализация активности печеночных ферментов или обратное развитие стриктуры

Таблица 8.4. Международные диагностические критерии иммуноглобулин-G4-склерозирующего холангита

Серологические методы	Повышение сывороточной концентрации IgG4
Лучевые методы	Диффузное или сегментарное сужение внутри-и/или внепеченочных протоков в сочетании с утолщением стенки
Гистологическое исследование	а) выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация и фиброз; б) инфильтрация IgG4-позитивными плазматическими клетками: >10 IgG4-позитивных плазматических клеток в поле; в) радиальный фиброз; г) облитерирующий флебит
Сопутствующие заболевания	I тип АИП, IgG4-ассоциированный дакриoadенит/сиалоаденит, IgG4-ассоциированный ретроперитонеальный фиброз
Дополнительные	Эффективная терапия преднизолоном

По данным холангиографии, чаще всего встречаются сужения нижних отделов ОЖП без сужения лежащих выше желчных протоков (тип 1). Внутривнутрипеченочные сегментарные (тип 2a) и диффузные (тип 2b) сужения в дополнение к сужению нижних отделов ОЖП в совокупности представляют собой второй по частоте случай. Комбинация сужений в области ворот и нижних отделов ОЖП (тип 3) и сужения только в области ворот (тип 4) представляют собой дополнительные варианты.

Пример формулировки диагноза

«IgG4-ассоциированная болезнь. IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит, IgG4-ассоциированный аутоиммунный панкреатит с внешне-несекреторной и инкреторной недостаточностью поджелудочной железы. СД 2-го типа (целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7,5 мкмоль/л)».

Лечение

Всем пациентам с клиническими проявлениями IgG4-АБ необходимо проведение безотлагательной терапии. Бессимптомная форма IgG4-АБ также требует лечения. Показанием к срочной терапии при ПСХ служит наличие проксимальных (выше интрапанкреатического протока) стриктур желчевыводящих путей. Без своевременно начатой терапии прогрессирует инфекционный холангит, формируются ФП и ЦП. Системные ГК признаются терапией 1-ой линии IgG4-АС.

Подходы к лечению:

- ГК, средние дозы составляют 30–40 мг в сутки (исследования не показали дозозависимых различий);
- стентирование (для билиарного тракта);
- при противопоказаниях к ГК назначение ритуксимаба в качестве альтернативной иммуносупрессивной терапии.

ГК — препараты 1-й линии для достижения ремиссии у пациентов с активно протекающей впервые диагностированной IgG4-АБ (при отсутствии противопоказаний). Как правило, проводится монотерапия, однако возможно применение комбинированного лечения (сочетание с иммуносупрессорами), особенно при отсутствии эффекта и при плохой переносимости ГК. Иницирующая доза преднизолона — 40 мг в сутки на протяжении 4 нед с последующим снижением на 5 мг в неделю. Вариантом редукции дозы преднизолона также может быть снижение на 10 мг ежедневно в первые 2 нед, а затем по 5 мг в неделю. Поддерживающая доза может быть ниже, чем при АИГ, и в некоторых случаях составляет 5 мг в сутки в течение 6 мес. Продолжительность терапии варьирует от 5–6 мес до 3 лет. На фоне лечения ГК положительная динамика клинических, ла-

бораторных и морфологических проявлений болезни отмечается у 80% пациентов. В случае рецидива после завершения терапии ГК в качестве средства 2-й линии рассматривается азатиоприн. Перспективным ГК для длительного применения ввиду меньшего количества побочных эффектов считается будесонид, хорошо зарекомендовавший себя при АИГ, хотя данных по его эффективности при IgG4-ACX пока недостаточно.

Список литературы

