

Морфологічні особливості ураження внутрішньопечінкових жовчних шляхів у дітей з аутоімунними захворюваннями печінки

М. Б. Диба^{1, A, B, C, D, E, F}, Т. Д. Задорожна^{1, C, E}, В. С. Березенко^{1, 2, E, F}

¹Державна установа «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України», м. Київ,

²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

захворювання печінки, аутоімунні захворювання, діти, біопсія печінки, біліарний фенотип, дуктули.

Патологія. 2025.
Т. 22, № 2(64).
С. 100-110

Ураження малих внутрішньопечінкових жовчних протоків є характерним, але недостатньо вивченим компонентом аутоімунних захворювань печінки (АЗП) у дітей. Особливість педіатричних форм АЗП – поєднання ознак аутоімунного гепатиту (АІГ) та первинного склерозуючого холангіту (ПСХ), що ускладнює диференційну діагностику, особливо коли виникло ізольоване ураження малих жовчних протоків і немає типових ознак ПСХ, за даними магнітно-резонансної холангіопанкреатографії (МРХПГ).

Мета роботи – оцінити спектр і частоту біліарних уражень у дітей з АІГ, АСХ і ПСХ із застосуванням модифікованої шкали Nakanuma та додаткових морфологічних критеріїв холестази.

Матеріали і методи. До дослідження залучено 69 дітей з АЗП: 26 пацієнтів з АІГ, 29 – з АСХ, 14 – з ПСХ. Гістологічне оцінювання біоптатів печінки здійснили за класифікацією Nakanuma. Додатково оцінювали перидуктальний фіброз, ознаки холестази (біліарний інтерфейс, біліарні розетки, балонна / пір'яста дистрофія гепатоцитів, портальний / перипортальний набряк і мукобілія).

Результати. Медіана віку дітей на час встановлення діагнозу становила 11 років (IQR: 8–14). Фіброз печінки F3–F4 за Metavir виявлено у 54 % дітей з АІГ, 79 % з АСХ та 43 % з ПСХ. Цирроз печінки діагностовано в 24 % пацієнтів з АСХ, 19 % – з АІГ, 7 % – з ПСХ. Запальні захворювання кишечника виявляли передусім при біліарних формах АЗП: у 72 % дітей з АСХ, 71 % – з ПСХ, а при АІГ – лише в одного пацієнта (3,8 %). За даними МРХПГ, ураження великих жовчних протоків виявлено у більшості пацієнтів із ПСХ (71 %) та АСХ (72 %), а ізольоване ураження малих протоків – у 29 % і 28 % відповідно. Запальні захворювання кишечника діагностували переважно у пацієнтів із біліарним фенотипом – у 72 % дітей з АСХ і 71 % з ПСХ, а при АІГ – лише в одному випадку ($p < 0,001$). У пацієнтів з АСХ і ПСХ визначено ширший спектр біліарного ураження порівняно з АІГ. Достовірні відмінності між групами виявлено за частотою дуктопенії ≥ 2 ступеня (АСХ – 52 %, ПСХ – 64 %, АІГ – 19 %, $p = 0,009$), перидуктального фіброзу ≥ 3 ступеня (АСХ – 62 %, ПСХ – 71 %, АІГ – 8 %, $p < 0,001$), наявності мукобілії (АСХ – 66 %, ПСХ – 36 %, АІГ – 4 %, $p < 0,001$). Комплексне оцінювання морфологічних ознак дало змогу достовірно відрізнити АІГ ($3,4 \pm 1,4$ бала) від АСХ ($6,4 \pm 1,6$) та ПСХ ($6,7 \pm 1,9$, $p < 0,001$).

Висновки. Розширений морфологічний аналіз із застосуванням класифікації Nakanuma та додаткових критеріїв біліарного ушкодження дає змогу точніше діагностувати біліарний фенотип АЗП, зокрема форми з ураженням малих жовчних протоків. Це має важливе значення для формування індивідуалізованої стратегії ведення пацієнтів.

Keywords:

liver diseases, autoimmune diseases, children, liver biopsy, biliary phenotype, ductules.

Pathologia.
2025;22(2):100-110

Morphological features of intrahepatic bile duct injury in children with autoimmune liver diseases

M. B. Dyba, T. D. Zadorozhna, V. S. Berezenko

Involvement of small intrahepatic bile ducts is a characteristic but underexplored feature of autoimmune liver diseases (AILD) in children. A distinctive aspect of pediatric AILD is the overlap between autoimmune hepatitis (AIH) and primary sclerosing cholangitis (PSC), which complicates differential diagnosis – especially in cases with isolated small-duct injury and absence of typical PSC features on MRCP.

The aim of the study was to assess the spectrum and frequency of biliary injury in children with autoimmune hepatitis, autoimmune sclerosing cholangitis, and primary sclerosing cholangitis using the modified Nakanuma scoring system and additional morphological criteria of cholestasis.

Materials and methods. Sixty-nine children with AILD were included: 26 with AIH, 29 with ASC, and 14 with PSC. Liver biopsies were evaluated using the Nakanuma classification. Additional features assessed included periductal fibrosis and signs of cholestasis (biliary interface, rosettes, ballooning / feathery hepatocyte degeneration, portal / periportal edema, and mucobilia).

Results. The median age at diagnosis was 11 years (IQR: 8–14). Advanced liver fibrosis (F3–F4) was present in 54 % of AIH, 79 % of ASC, and 43 % of PSC cases. Cirrhosis was observed in 24 % of ASC, 19 % of AIH, and 7 % of PSC patients. Inflammatory bowel disease was common in biliary phenotypes – detected in 72 % of ASC and 71 % of PSC patients, and in only 3.8 % of AIH cases. According to MRCP, large-duct involvement was seen in 71 % of PSC and 72 % of ASC patients, while isolated small-duct injury was found in 29 % and 28 %, respectively. ASC and PSC patients showed a broader range of

biliary lesions compared to AIH. Statistically significant differences were observed in the frequency of ductopenia $\geq$ grade 2 (ASC – 52 %, PSC – 64 %, AIH – 19 %), advanced periductal fibrosis $\geq$ grade 3 (ASC – 62 %, PSC – 71 %, AIH – 8 %), and mucobilia (ASC – 66 %, PSC – 36 %, AIH – 4 %; $p < 0.001$). Cumulative scoring of biliary features reliably distinguished AIH (mean 3.4 ± 1.4) from ASC (6.4 ± 1.6) and PSC (6.7 ± 1.9 , $p < 0.001$).

Conclusions. Extended morphological analysis using the Nakanuma classification and additional biliary injury criteria improves diagnostic accuracy for identifying the biliary phenotype of AILD in children, including small-duct variants of ASC and PSC. This approach supports more precise diagnosis and individualized treatment strategies.

Патологія жовчних проток у дітей з аутоімунними захворюваннями печінки (АЗП) залишається однією з найменш вивчених, але водночас найскладніших для діагностики в дитячій гепатології [1,2,3]. У значної частини пацієнтів з аутоімунним гепатитом (АІГ) виявляють ознаки ураження внутрішньопечінкових жовчних проток, що ускладнює чітке визначення належності цих змін до конкретного нозологічного варіанта. В окремих випадках гістологічна картина може нагадувати морфологічні ознаки, характерні для первинного склерозуючого холангіту (ПСХ) [4].

У сучасній фаховій літературі для позначення поєднання АІГ з ознаками ураження жовчних протоків використовують два терміни: overlap-синдром та аутоімунний склерозуючий холангіт (АСХ). Обидва терміни залишаються в науковому обігу, але є певні відмінності у підходах різних клінічних шкіл. У дорослій гепатології частіше застосовують термін overlap-синдром АІГ / ПСХ, а в педіатричній практиці частіше використовують термін АСХ як окреме захворювання з характерними клініко-морфологічними ознаками, що поєднують риси АІГ і ПСХ [5,6,7,8].

У сучасних клінічних настановах [1,3,5] рекомендовано включати магнітно-резонансну холангіопанкреатографію (МРХПГ) до алгоритму обстеження всіх дітей, у яких припускають розвиток АІГ, аби виключити / підтвердити ознаки ПСХ. Втім, навіть якщо холангіограма нормальна, можливе ізольоване ураження дрібних внутрішньопечінкових протоків (так званий ПСХ малих протоків), що складно виявляють під час МРХПГ [9,10,11,12,13]. Це обґрунтовує провідну роль гістологічного дослідження в діагностиці цих форм ураження, адже в таких випадках є ризик пропустити АСХ або ПСХ та помилково діагностувати в пацієнта класичний АІГ [14,15,16,17]. Така діагностична помилка може призвести до неефективного лікування та спричинити гірший прогноз, тому морфологічне оцінювання біліарного компонента набуває особливого значення.

Типові гістологічні ознаки ПСХ, як-от концентричний перидуктальний фіброз за типом «цибулинної луски» («onion-skin») і фіброзно-облітеруюче ураження жовчних проток, не завжди можуть бути чітко ідентифіковані в біопатії, оскільки ураження має осередковий, а не дифузний характер [18,19,20,21]. У зв'язку з цим було запропоновано розрізняти типові (патогномонічні) для ПСХ і спільні з ПСХ морфологічні ознаки. Як типові визначено перидуктальний фіброз і фіброзно-облітеруюче ураження жовчних проток; як спільні – дуктопенію, дуктулярну реакцію, морфологічні ознаки холестази, а також біліарну метаплазію гепатоцитів [13,19]. Така класифікація дає змогу розширити спектр морфологічних маркерів ПСХ у дітей, покращити діагностику ПСХ малих проток у педіатричній популяції, коли не було типових ознак ПСХ.

Біліарні ураження при АІГ детально охарактеризовані А. J. Czaja et al. у 2004 році [22]. Ці ураження включають набряк, вакуолізацію епітелію, гіперхромазію ядер, деструкцію базальної мембрани та перидуктальний лімфоцитарний інфільтрат. Частина цих змін тривалий час зберігається навіть після лікування, і, коли немає типових ознак ПСХ, у біопатії виникає ризик хибної класифікації [14,17,18]. Враховуючи це, все частіше порушують питання про клінічну значущість диференціації АСХ як окремого фенотипу АЗП, діагностика якого є важливою не лише в морфологічному аспекті, але й для стратифікації ризику, прогнозу перебігу захворювання та вибору терапевтичної тактики [18,22].

У педіатричній практиці гістологічне оцінювання часто є єдиним доступним методом діагностики ураження малих жовчних проток. Однак це оцінювання ускладнене тим, що досі немає чітких діагностичних критеріїв ПСХ малих проток у дітей і варіативністю проявів біліарного пошкодження при АІГ [18,22]. Це є чинником ризику і гіпердіагностики АСХ, і недооцінювання біліарного компонента при АІГ. Зважаючи на це, увага науковців зосереджена на необхідності стандартизованого оцінювання біліарних змін.

Один із перспективних інструментів – система гістологічного оцінювання Наканума, що передбачає градацію біліарного ураження з урахуванням вираженості дуктулярної реакції, ступеня активності холангіту, наявності дуктопенії та біліарної метаплазії. Ця класифікація також передбачає оцінювання ступеня фіброзу та визначення стадії захворювання за сумою балів, що дає змогу оцінити прогресування патологічного процесу [23,24,25,26]. Такий підхід сприяє не лише об'єктивізації морфологічних змін, але й створенню уніфікованої системи стратифікації тяжкості біліарного ураження. Це особливо важливо, коли є припущення про АСХ або ПСХ малих проток у дітей, немає патогномонічних ознак, а рішення щодо діагнозу та наступної терапії потребує комплексного морфофункціонального оцінювання. Крім того, врахування таких морфологічних змін дає змогу не лише підвищити діагностичну точність, але й забезпечити ранню ідентифікацію дітей із потенційно агресивним перебігом. Це обґрунтовує доцільність модифікації терапевтичного підходу [18].

Мета роботи

Оцінити спектр і частоту біліарних уражень у дітей з АІГ, АСХ і ПСХ із застосуванням модифікованої шкали Наканума та додаткових морфологічних критеріїв холестази.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили ретроспективне дослідження медичної документації дітей, які перебували на обстеженні та лікуванні в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» в 2018–2025 роках. У 2024 році установу перейменовано на ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України». Дослідження відповідало принципам Гельсінської декларації та схвалене етичним комітетом установи (протокол від 11.07.2025 р. № 4).

До аналізу залучено пацієнтів із діагнозами АІГ, АСХ (або overlap-синдром АІГ / ПСХ) та ПСХ. Загалом проаналізовано 112 історій хвороби дітей, яким виконали біопсію печінки.

Застосування оновленої педіатричної класифікації аутоімунних захворювань печінки (ESPGHAN) дало змогу стратифікувати пацієнтів на три клініко-морфологічні групи: АІГ, АСХ та ПСХ [1]. У 8 випадках первинний діагноз АІГ переглянуто – за результатами МРХПГ і повторного гістологічного аналізу діагностовано АСХ.

Із дослідження виключили 43 пацієнтів, оскільки в їхніх історіях хвороби не було імуногістохімії (СК7), результатів МРХПГ, а також через недостатню кількість портальних трактів у біопаті (<10).

Врешті до аналізу залучено 69 дітей. Для всіх пацієнтів зібрано демографічні та клініко-лабораторні дані: вік, стать, показники функціональних тестів печінки (аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза (АСТ), γ -глутамілтрансфераза (ГГТ), лужна фосфатаза (ЛФ), загальний і прямий білірубін, міжнародне нормалізоване відношення, рівень IgG, враховуючи вікові норми) і серологічний профіль (ANA, SMA, LKM-1, LC1, рANCA, SLA). Додатково обрахували співвідношення ГГТ / АСТ і ЛФ / АСТ як непрямі маркери біліарного ураження.

Біопсійний матеріал отримано з архіву лабораторії патоморфології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», методом сліпого перегляду його повторно оцінили два незалежні патоморфологи. Біоптати обробили за стандартними методиками: парафінові блоки, забарвлення гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за ван Гізоном і трихромом Массона.

Стадію фіброзу печінки визначено за шкалою Metavir, що є загальноприйнятою методикою, та додатково оцінювали за класифікацією Nakanuma. Для оцінювання жовчних протоків, дуктулярного епітелію, дуктулярної реакції та біліарної метаплазії застосовували імуногістохімічний маркер епітелію дуктул СК7 [27,28]. Біліарне ураження оцінювали за класифікацією Nakanuma, що передбачає напівкількісне оцінювання в балах (0–3; для дуктулярної реакції – 0–4), що визначає наявність морфологічних змін. Надалі термін ступінь використано як відповідник бальної оцінки.

Дуктопенію оцінювали за шкалою: 0 балів – немає, 1 бал – втрата проток в <1/3 портальних трактів, 2 бали – у 1/3–2/3 трактів, 3 бали – у >2/3 трактів. Активність холангіту: 0 – немає / мінімальна; 1 – $\leq$ 1/3 трактів (1 дуктула); 2 – >2 дуктул в 1/3–2/3 трактів; 3 – >2/3 трактів із деструктивними змінами. Біліарна метаплазія (СК7): 0 – немає; 1 – СК7+ >10 гепатоцитів

в одній перипортальній зоні; 2 – позитивність у 1/3–2/3 трактів; 3 – у $\geq$ 2/3 трактів. Дуктулярна реакція (СК7): 0 – немає; 1 – проліферація дуктул (>4) у трактах; 2 – дуктулярна реакція + СК7+ перипортальні гепатоцити; 3 – проміжні гепатоцити; 4 – більшість гепатоцитів СК7+. Гістологічна активність гепатиту (за Nakanuma): 0 – немає; 1 – мінімальна ($\geq$ 10 лімфоцитів в $\geq$ 1 тракті або мінімальний лобулярний гепатит); 2 – помірна ($\geq$ 10 лімфоцитів у $\geq$ 2 трактах або виражений лобулярний гепатит); 3 – висока (інтерфейс-гепатит >20 лімфоцитів у >50 % трактів, мостоподібний / зональний некроз). Фіброз: 0 – немає; 1 – портальний / перипортальний фіброз або незавершений септальний; 2 – мостоподібний фіброз; 3 – цироз із вузлами регенерації.

Стадію захворювання визначено за сумарним балом фіброзу та дуктопенії: 1 – немає прогресування (0 балів), 2 – мінімальне (1–2 бали), 3 – помірне (3–4 бали), 4 – значне (5–6 балів).

Для оцінювання біліарного ураження додатково враховували перидуктальний фіброз, який визначали напівкількісно за чотирибальною шкалою: 0 балів – немає, 1 бал – перидуктальний фіброз в 1 дуктулі, 2 бали – у 2 дуктулах, 3 бали – у $\geq$ 3 дуктулах біоптату.

Окремо оцінювали концентричний перидуктальний фіброз («onion-skin»), що характеризується шаруватим відкладенням фіброзної тканини навколо міжчасточкових жовчних проток, і фіброзно-облітеруючий рубець – як повну або майже повну втрату просвіту протоки з її заміщенням концентричними або нерівномірними фіброзними структурами. Додатково оцінювали морфологічні маркери біліарного ураження: біліарні розетки, біліарний інтерфейс-гепатит, балонну та пір'ясту дегенерацію гепатоцитів, мукобілію, портальний і перипортальний набряк, – що визначено як непрямі ознаки холестатичного ушкодження паренхіми [29,30,31].

Балонну та пір'ясту дегенерацію гепатоцитів аналізували разом, оскільки їх диференціація на практиці може бути утрудненою, особливо на фоні високої запальної активності, характерної для АІГ та АСХ. Ці типи змін мають подібні морфологічні ознаки (збільшені клітини з розрідженою або зернистою цитоплазмою), що ускладнює точну ідентифікацію за стандартним забарвленням гематоксиліном та еозином. Наявність супутніх ознак активного запалення при АСХ ще більше ускладнює інтерпретацію, тому об'єднання цих двох типів дегенерації в один показник є обґрунтованим.

Крім того, оцінювали накопичення муциноподібного матеріалу у жовчних протоках за допомогою PAS-реакції, що дає змогу візуалізувати нейтральні мукополісахариди та глікопротеїни (мукобілію).

Оскільки більшість морфологічних ознак біліарного ураження (крім концентричного перидуктального фіброзу та фіброзно-облітеруючого рубця) не є чітко специфічними, і їх можуть виявляти навіть при АІГ, застосовано інтегральний підхід до їх оцінювання. Аналізували сукупність таких ознак: дуктопенія (0–3 бали), дуктулярна реакція (0–4 бали), біліарна метаплазія (0–3 бали), перидуктальний фіброз (0–3 бали), біліарний інтерфейс (0–1 бал), біліарні розетки (0–1 бал), балонна / пір'яста дегенерація

гепатоцитів (0–1 бал), портальний і перипортальний набряк (0–1 бал). Після напівкількісного оцінювання кожної ознаки обчислювали сумарний бал, який характеризував загальний рівень біліарного ураження та холестазу.

Перевірку гіпотези щодо нормальності розподілу здійснили за критерієм Колмогорова–Смирнова. Більшість даних не відповідали закону нормального розподілу, тому для статистичного аналізу використано непараметричні методи. Кількісні змінні наведено як середнє значення $\pm$ стандартне відхилення (SD) або як медіану (Me) та міжквартильний інтервал (Q25–Q75). Для аналізу міжгрупових відмінностей застосували критерій Краскела–Волліса. Якщо встановлено статистично значущі відмінності, виконано построк аналіз за методом Данна. Частотні характеристики якісних змінних порівнювали за допомогою точного критерію Фішера, включаючи попарні построк порівняння з поправкою на множинність. Статистичні методи дослідження реалізовано з використанням програми GraphPad Prism 10 (GraphPad Software Inc., США, GraphPad Prism 10.4.1.627, GPS-2722055-T).

Результати

До дослідження залучено дітей віком від 2 до 18 років. Медіана віку обстежених пацієнтів на час встановлення діагнозу становила 11 років (IQR: 8–14). Розподіл пацієнтів за віком у групах АІГ, АСХ та ПСХ не мав статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$). АІГ діагностовано у 26 дітей, із них 18 (72,0 %) дівчат; АСХ виявлено у 29 пацієнтів, із них 13 (48,5 %) дівчат; ПСХ – у 14 осіб, із них 6 (43,0 %) дівчат. Клініко-лабораторна характеристика дітей з АІГ, ПСХ та АСХ наведено в таблиці 1.

Частина пацієнтів отримувала імуносупресивну терапію до біопсії печінки: у групі АІГ – 30,7 %, АСХ – 31,0 %, ПСХ – 21,4 %. У групі ПСХ двоє дітей отримували буденофальк, одна – преднізолон через супутнє запальне захворювання кишківника.

Групи дослідження не відрізнялися за тривалістю лікування до біопсії ($p = 0,33$). Рівні трансаміназ (аланінамінотрансфераза, АСТ) найвищі при АІГ та АСХ, але статистично значущих відмінностей не виявлено. Натомість співвідношення ЛФ / АСТ і ГГТ / АСТ як непрямі показники біліарного ушкодження достовірно відрізнялися у групах ($p = 0,01$). Медіана ЛФ / АСТ найвища при ПСХ – 2,11 (Q25–Q75: 1,24–4,92) порівняно з АСХ – 1,44 (0,68–3,10) та АІГ – 0,67 (0,34–1,30). За результатами парного аналізу, різниці між ПСХ і АІГ залишилися достовірною ($p = 0,01$).

Підібну динаміку виявлено для ГГТ / АСТ: ПСХ – 0,80 (0,29–1,59), АСХ – 0,52 (0,22–2,00), АІГ – 0,23 (0,10–0,41). Загальна різниця між групами вірогідна ($p = 0,01$), з достовірними відмінностями між ПСХ і АІГ ($p = 0,03$), АСХ і АІГ ($p = 0,03$). Ці дані свідчать про більш виражений біліарний компонент ураження при ПСХ та АСХ порівняно з АІГ. Співвідношення ЛФ / АСТ і ГГТ / АСТ можуть бути додатковими неінвазивними маркерами біліарного ушкодження у дітей з АЗП.

Більшість дітей, залучених до дослідження, мали виражений ступінь фіброзу печінки F3–F4 за Metavir.

Таблиця 1. Клініко-лабораторна характеристика дітей із АІГ, ПСХ та АСХ

Показник	АІГ, n = 26	АСХ, n = 29	ПСХ, n = 14	p-значення
Дівчата, n (%)	18 (69,2)	13 (44,8)	6 (42,9)	0,13**
Вік, роки	10,5 (8,0; 15,0)	13,0 (8,0; 14,0)	10,5 (7,5; 13,5)	0,61*
1–6 років, n (%)	1 (3,8)	1 (3,4)	2 (14,3)	0,3**
7–12 років, n (%)	12 (46,2)	13 (44,8)	5 (35,7)	0,8**
13–18 років, n (%)	13 (50)	15 (51,7)	7 (50)	1,0**
Біопсія на фоні глюкокортико-стероїдів, n (%)	8 (30,8)	9 (31,0)	3 (21,4)	0,8
Тривалість лікування до біопсії, дні	200 (20; 2555)	80 (25; 135)	365 (6; 1000)	0,33**
Тромбоцити, Ме (Q25; Q75)	206,5 (178,0; 291,0)	238,0 (179,0; 308,0)	292,0 (211,0; 436,0)	0,14*
Тромбоцитопенія (<150), n (%)	2 (7,7)	5 (17,2)	–	0,43**
Аланінамінотрансфераза, Ме (Q25; Q75)	376 (145; 922)	173 (79; 642)	175 (60; 254)	0,06*
АСТ, Ме (Q25; Q75)	256 (98; 811)	156 (66; 550)	119 (49; 207)	0,09*
ГГТ, Ме (Q25; Q75)	70 (31; 141)	105 (59; 226)	103 (32; 275)	0,26*
ГГТ <50 Од/л, n (%)	6 (23,1)	6 (20,7)	3 (21,4)	1,0**
ЛФ, Ме (Q25; Q75)	227 (152; 279)	228 (160; 421)	329 (214; 438)	0,22*
Білірубін, Ме (Q25; Q75)	28 (14; 47)	21 (14; 34)	15 (8; 18)	0,04*
Білірубін >BMH, n (%)	9 (34,6)	11 (37,9)	1 (7,1)	0,1**
ЛФ / АСТ, Ме (Q25; Q75)	0,7 (0,3; 1,3)	1,4 (0,7; 3,1)	2,1 (1,2; 4,9)	0,01*
ГГТ / АСТ, Ме (Q25; Q75)	0,2 (0,1; 0,4)	0,5 (0,2; 2,0)	0,8 (0,3; 1,6)	0,01*
IgG, г/л, Ме (Q25; Q75)	16,5 (13,8; 23,8)	19,7 (13,5; 25,3)	9,4 (8,8; 14,8)	<0,01*
IgG >16, n (%)	12 (46,2)	15 (51,7)	1 (7,1)	0,01**
Міжнародне нормалізоване відношення, Ме (Q25; Q75)	1,2 (1,1; 1,3)	1,2 (1,1; 1,3)	1,2 (1,1; 1,3)	0,74*
Кальпротектин	31,4 (21; 93)	176 (42,2; 309)	44,7(20,6;338,8)	0,33
Фіброз F1–2 ст. за Metavir, n (%)	12 (46,2)	6 (20,7)	8 (57,1)	0,03**
Фіброз F3–4 ст. за Metavir, n (%)	14 (53,8)	23 (79,3)	6 (42,9)	0,04**
Цироз печінки, n (%)	5 (19,2)	7 (24,1)	1 (7,1)	0,01**
Портальна гіпертензія, n (%)	3 (11,5)	6 (20,7)	0	0,16**
Спленомегалія, n (%)	12 (46,1)	19 (65,5)	7 (50)	0,32**
ВРВС n (%)	1 (3,8)	3 (10,3)	0	0,34**
ПСХ великої протоки	–	21 (72,4)	10 (71,4)	1,0 **
ПСХ з ураженням тільки малої протоки	–	8 (27,6)	4 (28,6)	1,0 **
Запальне захворювання кишківника	1 (3,8)	21 (72,4)	10 (71,4)	<0,001

*: непараметричний тест Краскела–Волліса; **: точний критерій Фішера.

Частота тяжкого фіброзу (F3–F4) достовірно відрізнялася у групах ($\chi^2 = 6,62$, $p = 0,04$). У пацієнтів з АСХ цей показник значно вищий, ніж при ПСХ (79,3 % проти 42,9 %, $p = 0,04$). Порівнявши АСХ та АІГ, визначили тенденцію до більшої частоти F3–F4 при АСХ (79,3 % проти 53,8 %, $p = 0,09$). Стадії фіброзу F1–F2 частіше зафіксовані при ПСХ (57,1 %) та АІГ (46,2 %) порівняно з АСХ (20,7 %), з достовірною різницею між АСХ і ПСХ ($p = 0,03$). Цироз печінки діагностовано у 24 % дітей з АСХ, 19 % – з АІГ, 7 % – із ПСХ ($p = 0,01$ між АСХ і ПСХ). Ознаки портальної гіпертензії (спленомегалія,

Таблиця 2. Гістологічна характеристика біліарного ураження у дітей з аутоімунними захворюваннями печінки (за класифікацією Nakamura)

Показник	АІГ, n = 26	АСХ, n = 29	ПСХ, n = 14	p-значення
Активність гепатиту, середній бал (±SD)	2,4 ± 0,6	2,4 ± 0,6	1,71 ± 0,61	0,004
Активність холангіту				
0 ступеня	5 (19,2)	0	1 (7,1)	<0,001*
1 ступеня	18 (69,2)	8 (27,6)	4 (28,6)	
2 ступеня	1 (3,8)	8 (27,6)	6 (42,9)	
3 ступеня	2 (7,7)	13 (44,8)	3 (21,4)	
Активність холангіту, середній бал (±SD)	1,0 ± 0,7	2,2 ± 0,9	1,9 ± 0,9	<0,001**
Дуктопенія				
0 ступеня	7 (26,9)	2 (6,9)	1 (7,1)	0,02*
1 ступеня	14 (53,8)	12 (41,4)	8 (57,1)	
2 ступеня	3 (11,5)	15 (51,7)	5 (35,7)	
3 ступеня	0	0	0	
Дуктопенія, середній бал (±SD)	0,8 ± 0,6	1,4 ± 0,6	1,3 ± 0,6	0,003**
Перидуктальний фіброз				
0 ступеня	10 (38,5)	0	0	<0,001
1 ступеня	3 (11,5)	1 (3,4)	0	
2 ступеня	11 (42,3)	10 (34,5)	4 (28,6)	
3 ступеня	2 (7,7)	18 (62,1)	10 (71,4)	
Перидуктальний фіброз, середній бал (±SD)	1,2 ± 1,1	2,5 ± 0,7	2,7 ± 0,50	<0,001
Концентричний перидуктальний фіброз типу «onion-skin»	0	21 (63,6)	13 (92,9)	<0,001**
Фіброзно-облітеруючий рубець	0	22 (66,7)	11 (78,6)	<0,001**
Дуктулярна реакція				
1 ступеня	9 (34,6)	7 (24,1)	5 (35,7)	0,7*
2 ступеня	11 (42,3)	11 (37,9)	6 (42,9)	
3 ступеня	6 (23,1)	9 (31,0)	3 (21,4)	
4 ступеня	0	2 (6,9)	0	
Дуктулярна реакція, середній бал (±SD)	2,0 ± 0,8	2,2 ± 0,9	1,9 ± 0,8	0,4**
Біліарна метаплазія				
0 ступеня	14 (53,8)	9 (31,0)	5 (35,7)	0,48*
1 ступеня	6 (23,1)	9 (31,0)	4 (28,6)	
2 ступеня	6 (23,1)	9 (31,0)	5 (35,7)	
3 ступеня	0	2 (6,9)	0	
Біліарна метаплазія, середній бал (±SD)	0,7 ± 0,8	1,1 ± 0,9	0,9 ± 0,9	0,3**
Стадія фіброзу				
1 стадія	12 (46,2)	4 (13,8)	7 (50)	0,05*
2 стадія	8 (30,8)	13 (44,8)	5 (35,7)	
3 стадія	6 (23,1)	12 (41,4)	2 (14,3)	
Стадія фіброзу, середній бал (±SD)	2,0 ± 1,0	2,3 ± 0,8	1,6 ± 0,7	0,07
Стадія за Nakamura				
Стадія 1 (0 балів)	0	0	0	0,04
Стадія 2 (1–2 бали)	12 (46,2)	3 (12,0)	6 (42,9)	
Стадія 3 (3–4 бали)	12 (46,2)	20 (69,0)	6 (42,9)	
Стадія 4 (5–6 балів)	2 (7,7)	6 (20,7)	2 (14,3)	
Стадія за Nakamura, середній бал (±SD)	2,6 ± 0,6	3,1 ± 0,5	2,7 ± 0,7	<0,001
Додаткові ознаки холестазу				
Біліарний інтерфейс	5 (19,2)	14 (48,3)	8 (57,1)	0,04**
Балонна / пір'яста дистрофія гепатоцитів	12 (46,2)	24 (82,8)	8 (57,1)	0,02**
Портальний і перипортальний набряк	8 (30,8)	20 (69,0)	12 (85,7)	0,001**
Біліарні розетки	6 (23,1)	20 (69,0)	10 (71,4)	<0,001**
Мукобілія	1 (3,8)	19 (65,5)	5 (35,7)	<0,001**
Загальна сума балів***	3,4 ± 1,4	6,4 ± 1,6	6,7 ± 1,9	<0,001

*: непараметричний тест Краскела–Волліса; **: точний критерій Фішера; ***: загальна сума балів включала такі показники, як дуктопенія, дуктулярна реакція, біліарна метаплазія, перидуктальний фіброз, біліарний інтерфейс, біліарні розетки, балонна / пір'яста дистрофія гепатоцитів, портальний і перипортальний набряк.

варикоз стравоходу) частіше виявлені при АСХ, але без достовірних міжгрупових відмінностей ($p > 0,05$).

Ці дані підтверджують агресивніший перебіг АСХ із тенденцією до швидшого розвитку фіброзу й цирозу печінки. Натомість менш виражені стадії фіброзу при ПСХ можуть свідчити про повільніший або субклінічний перебіг хвороби на час встановлення діагнозу. Запальні захворювання кишечника виявлені переважно у дітей із біліарним фенотипом АЗП: 72,4 % – при АСХ, 71,4 % – при ПСХ, а при АІГ – лише у 3,8 % пацієнтів ($p < 0,001$).

У більшості пацієнтів із ПСХ (71 %) та АСХ (72 %), за даними МРХПГ, виявлено ураження жовчних проток великого калібру. Ізольоване ураження малих вну-

трішньопечінкових проток визначено у 29 % хворих на ПСХ і 28 % пацієнтів з АСХ. Частота виявлення фенотипів з ураженням великих чи малих проток достовірно не відрізнялася між АСХ і ПСХ ($p > 0,05$), що підтверджує схожий спектр біліарного ураження при обох нозологіях.

Гістологічний аналіз біоптатів печінки дав змогу встановити характерні ознаки ураження жовчних проток у пацієнтів з АЗП. Медіана кількості портальних трактів, на основі яких здійснено оцінювання, становила 12 (11; 13). Ці дані відповідають критеріям адекватності біопсійного матеріалу. У таблиці 2 наведено порівняльну характеристику біліарних змін, за даними гістології, відповідно до класифікації Nakamura.

Гістологічна активність гепатиту за класифікацією Nakamura достовірно відрізнялася між групами ($H = 11,04$, $p = 0,004$). Пост-хок аналіз показав, що активність гепатиту істотно нижча при ПСХ порівняно з АСХ ($p = 0,005$) та АІГ ($p = 0,012$), а між АІГ та АСХ відмінностей не виявлено ($p > 0,99$).

Активність холангіту, що характеризує інтенсивність запалення жовчних проток і є важливим морфологічним критерієм біліарних уражень, достовірно відрізнялась у трьох групах ($H = 22,1$, $p < 0,001$). Середні бали активності холангіту вірогідно нижчі в групі АІГ порівняно з АСХ ($p < 0,001$) і ПСХ ($p = 0,011$), а між АСХ і ПСХ відмінностей не виявлено ($p > 0,99$). Групи також відрізнялися за ступенями активності (0–3 ст.) – $\chi^2 = 26,8$, $p < 0,001$. У 69,2 % пацієнтів з АІГ визначено мінімальну активність, а холангіт ≥ 2 ст. діагностовано лише у 11,5 %. У групах АСХ і ПСХ холангіт ≥ 2 ст. встановлено у 72,4 % і 64,3 % дітей відповідно. Тяжкий холангіт (3 ст.) найчастіше мали діти з АСХ (44,8 %), рідше – при ПСХ (21,4 %) та АІГ (7,7 %, $p = 0,006$). Його частота достовірно вища в пацієнтів з АСХ порівняно з АІГ ($p = 0,003$).

Дуктопенія, що характеризує втрату міжчасточкових жовчних проток (рис. 1), достовірно відрізнялася у групах і за середнім балом ($p = 0,003$), і за розподілом ступенів ($\chi^2 = 11,9$, $p = 0,02$).

Дуктопенію 0–1 ст. виявлено у 81 % пацієнтів з АІГ, а у групах АСХ і ПСХ – у 48 % і 36 % відповідно ($\chi^2 = 9,51$, $p = 0,009$). Частота дуктопенії 2 ст. також вища при АСХ і ПСХ, ніж при АІГ ($\chi^2 = 6,3$, $p = 0,04$). У пост-хок аналізі (тест Фішера) вірогідну різницю встановлено між АІГ та АСХ ($p = 0,002$), а відмінності між АІГ і ПСХ ($p = 0,102$) не достовірні. Це, імовірно, пов'язано з невеликим розміром вибірки.

Класифікація Nakamura є зручним і відтворюваним методом оцінювання фіброзу, що зіставний зі шкалою Metavir. У більшості пацієнтів трьох груп визначено фіброз ≥ 2 стадії: АІГ – 54 %, АСХ – 86 %, ПСХ – 50 % ($\chi^2 = 8,7$, $p = 0,01$). Пост-хок аналіз показав, що частота фіброзу 2–3 ст. достовірно вища при АСХ порівняно з АІГ ($p = 0,02$) і ПСХ ($p = 0,02$), а між АІГ і ПСХ відмінностей не виявлено ($p = 1,0$). Це підтверджує виразніше фіброзне ремоделювання й агресивніший перебіг АСХ у дітей.

Класифікація Nakamura також дає змогу оцінювати стадію прогресування захворювання, беручи до уваги дуктопенію та фіброз. Аналіз розподілу стадій (2–6 балів) між трьома групами дав змогу визначити достовірні відмінності ($\chi^2 = 10,0$, $p = 0,04$), а за середнім балом – суттєву різницю ($p < 0,001$). Найвищі значення зафіксовано при АСХ. Стадію 3–4 мали 54 % пацієнтів з АІГ, 90 % – з АСХ, 57 % – з ПСХ ($\chi^2 = 9,6$, $p = 0,008$). У попарному аналізі відмінності зафіксовано між АІГ та АСХ ($p = 0,02$), а між АІГ і ПСХ різниці не виявлено ($p = 1,0$). Порівняння АСХ і ПСХ дало змогу визначити тенденцію до частішого виявлення пізніх стадій при АСХ ($p = 0,05$).

Перидуктальний фіброз як маркер хронічного ушкодження жовчних проток виявлено в усіх пацієнтів з АСХ і ПСХ, у 61,5 % дітей з АІГ ($\chi^2 = 32,1$, $p < 0,001$). Перидуктальний фіброз 3 ст. (ураження ≥ 3 дуктул у біопатії) виявлено у 62,1 % пацієнтів з АСХ і 71,4 % осіб

із ПСХ, а серед АІГ – лише у 7,7 %. Попарний аналіз дав змогу зафіксувати достовірні відмінності між АІГ та АСХ ($p < 0,001$), АІГ і ПСХ ($p < 0,001$), відмінностей між АСХ і ПСХ не виявлено ($p = 0,73$). Концентричний перидуктальний фіброз типу «onion-skin» (рис. 2A) виявлено у 63,6 % дітей з АСХ і 92,9 % з ПСХ ($p = 0,23$).

Фіброзно-облітеруючі рубці (рис. 2B), що характеризують повну втрату просвіту дуктул із заміщенням фіброзною тканиною, виявлено у 66,7 % дітей з АСХ та 78,6 % осіб із ПСХ ($p = 0,5$). Обидві ознаки є важливими маркерами хронічного біліарного ушкодження та сприяють диференціації класичного АІГ від біліарних форм аутоімунного ураження печінки.

Дуктулярну реакцію визначено в усіх пацієнтів, які залучені до дослідження, але достовірних відмінностей не виявлено ні за середнім балом ($H = 1,3$, $p = 0,53$), ні за розподілом ступенів ($\chi^2 = 0,7$). Біліарна метаплазія гепатоцитів (рис. 3) також не мала статистично значущих відмінностей у групах ($H = 2,3$, $p = 0,32$; $\chi^2 = 5,51$, $p = 0,48$), хоча тяжчі ступені (2–3 ст.) частіше визначено при АСХ. Біліарний інтерфейс (рис. 3) визначено у 19,2 % пацієнтів з АІГ, у 44,8 % дітей з АСХ та 57,1 % випадків ПСХ ($\chi^2 = 6,7$, $p = 0,04$).

Під час попарного аналізу встановлено достовірну різницю між АІГ і ПСХ ($p = 0,031$) та тенденцію між АІГ і АСХ ($p = 0,050$), відмінностей між АСХ і ПСХ не виявлено ($p = 0,53$). Балонну / пір'ясту дистрофію гепатоцитів у перипортальній зоні (рис. 3) виявлено у 46,2 % дітей з АІГ, 82,8 % – з АСХ, 57,1 % – з ПСХ ($\chi^2 = 8,3$, $p = 0,02$). Достовірна різниця визначена між АІГ та АСХ ($p = 0,005$), а інші порівняння статистично невірогідні ($p > 0,05$). Портальний і перипортальний набряк частіше визначено при АСХ (69,0 %) і ПСХ (85,7 %), ніж при АІГ (30,8 %) – $\chi^2 = 13,76$, $p = 0,001$). Достовірність підтверджено за результатами попарного аналізу для АІГ проти АСХ ($p = 0,007$) і ПСХ ($p = 0,002$), а між АСХ і ПСХ відмінностей не зафіксовано ($p = 0,29$).

Біліарні розетки частіше виявляли в пацієнтів з АСХ (69,0 %) і ПСХ (71,4 %) порівняно з АІГ (23,1 %; $\chi^2 = 14,2$, $p < 0,001$). Попарний аналіз підтвердив достовірні відмінності між АІГ та АСХ ($p = 0,001$), між АІГ і ПСХ ($p = 0,006$), а між АСХ і ПСХ різниці статистично незначуща ($p = 1,0$). Мукобілія (рис. 4), оцінена за PAS-реакцією, також мала суттєві міжгрупові відмінності ($\chi^2 = 22,6$, $p < 0,001$).

У результаті попарного аналізу достовірну різницю виявлено між АІГ та АСХ ($p < 0,001$), а також між АІГ та ПСХ ($p = 0,014$). Відмінності між АСХ та ПСХ не встановлено ($p = 0,10$). Мукобілію діагностовано у 65,5 % дітей з АСХ, 35,7 % осіб із ПСХ і лише у 3,8 % хворих на АІГ.

Більшість морфологічних ознак біліарного ураження, крім концентричного перидуктального фіброзу типу «onion-skin» і фіброзно-облітеруючого рубця, не є чітко специфічними та можуть бути виявлені при різних АЗП. Для цього здійснили оцінювання сукупності ознак біліарного ураження та холестазу (дуктопенія, дуктулярна реакція, біліарна метаплазія, перидуктальний фіброз, біліарний інтерфейс, біліарні розетки, балонна / пір'яста дистрофія гепатоцитів, портальний і перипортальний набряк). Сума балів за цими критеріями достовірно відрізнялася у групах ($p < 0,001$). Завдяки

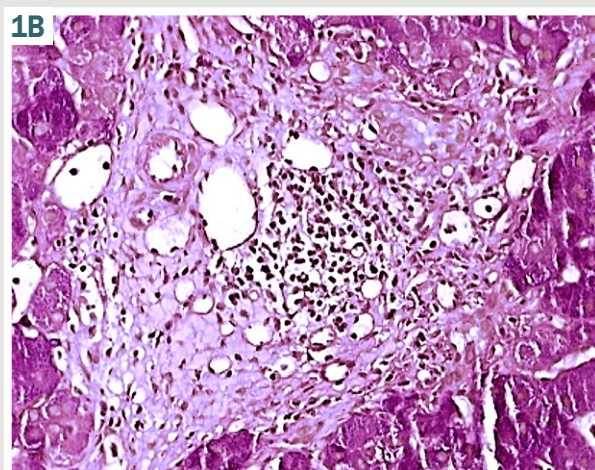
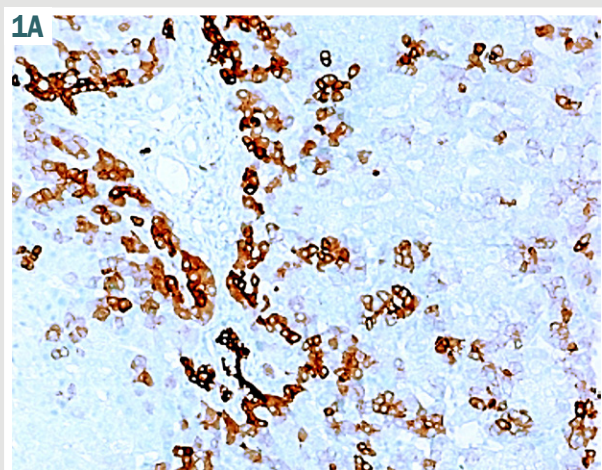


Рис. 1. Дуктопенія у дитини з АСХ з ураженням великих і дрібних жовчних проток. Стадія фіброзу печінки – F2–3 за Metavir. **A:** Виразна дуктулярна реакція навколо портального тракту. Визначено експресію СК7 у гепатоцитах і формування холестатичних гепатоцитарних розеток. Жовчної протоки в портальному тракті немає. Імуногістохімічне забарвлення на СК7, зб. $\times 200$. **B:** Жовчної протоки в портальному тракті немає. Осередкова лімфоцитарна інфільтрація. Гістохімічне забарвлення PAS, зб. $\times 200$.

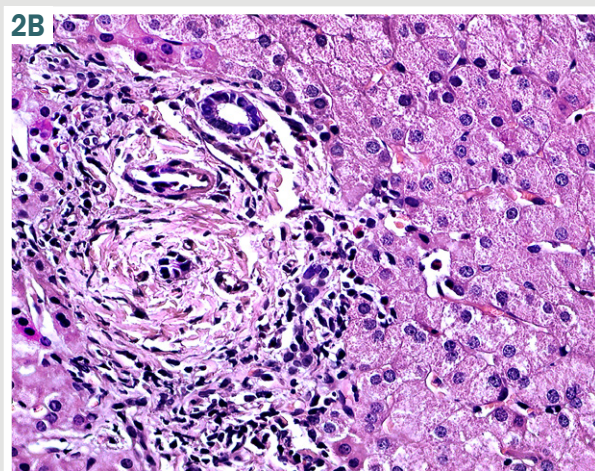
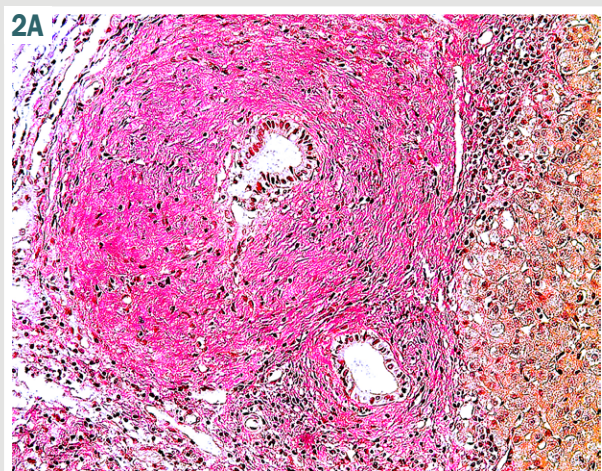


Рис. 2. А: Перидуктальний фіброз жовчної протоки за типом «цибулинної шкірки» (onion-skin) у дитини віком 10 років з АСХ і ураженням малих жовчних проток. Стадія фіброзу F2 за Metavir. Забарвлення пікрофуксином, зб. $\times 200$. **B:** Фіброзно-облітеруючий рубець жовчної протоки у дитини віком 5 років із PCX. Стадія фіброзу F1–2 за Metavir. Забарвлення гематоксиліном та еозином, зб. $\times 200$.

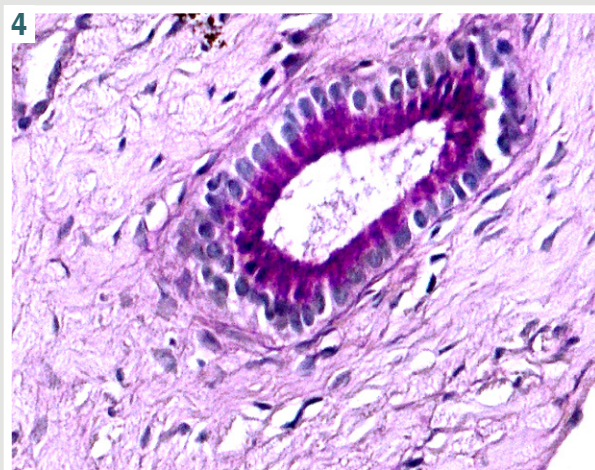
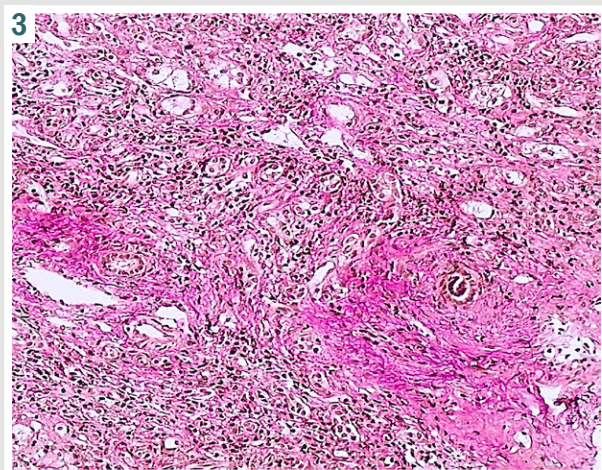


Рис. 3. Біліарний інтерфейс у дитини віком 14 років з АСХ та ураженням малих жовчних проток, стадія фіброзу печінки F4–F4 Metavir. Гепатоцити поблизу портального тракту набряклі, блідо забарвлені, місцями з поодинокими тільцями Mallory. Портальний тракт розширений, зі щільним лімфоплазмодитарним інфільтратом; визначено виражений інтерфейс-гепатит. Епітелій жовчної протоки ушкоджений: зафіксовано набряк, десквамацію, нерівномірність вистилання. Забарвлення пікрофуксином, зб. $\times 200$.

Рис. 4. Мукобілія у пацієнта віком 17 років з АСХ, стадія фіброзу F3–F4 за Metavir. Забарвлення PAS, зб. $\times 400$.

цьому чітко диференціювали пацієнтів з АІГ ($3,4 \pm 1,4$), АСХ ($6,4 \pm 1,6$) і ПСХ ($6,7 \pm 1,9$). Відмінності між АСХ і ПСХ ($p > 0,99$) не визначено, що підтверджує спільні механізми патогенезу та морфологічні особливості цих захворювань.

Обговорення

Під час дослідження порівняли морфологічні особливості ураження печінки у трьох групах дітей з АЗП: аутоімунним гепатитом, аутоімунним склерозуючим холангітом і первинним склерозуючим холангітом. Згідно з результатами порівняння, ці нозології мають і спільні риси, і специфічні морфологічні відмінності, важливі для диференційної діагностики.

Здебільшого для АІГ у дітей характерна висока активність гепатиту з біліарним компонентом. Це значно ускладнює диференціацію з АСХ, оскільки можна і перебільшити роль біліарного ушкодження і помилково діагностувати АСХ, і недооцінити залучення жовчних проток. У дітей з АСХ також визначено високу активність гепатиту, але, на відміну від АІГ, вона поєднувалася з виразними ознаками біліарного ушкодження, що свідчить про комбіноване ураження гепатоцитів і жовчних проток. Щодо ПСХ зафіксовано відносно нижчу активність гепатиту з домінуванням ознак біліарного ураження.

Для оцінювання ураження жовчних проток використано класифікацію Nakamura, яку традиційно застосовують у дорослих, зокрема при первинному біліарному та первинному склерозуючому холангітах [23,24]. У разі АІГ цю систему не використовують, оскільки увага зазвичай зосереджена на портальному та перипортальному запаленні. Втім, саме вона дала змогу стандартизовано оцінити біліарний компонент при АЗП.

Результати дослідження, що здійснили, підтверджують: активність холангіту є провідною морфологічною ознакою при АСХ і ПСХ. Так, запалення ≥ 2 ступеня виявлено у 72 % дітей з АСХ і 64 % пацієнтів з ПСХ, а при АІГ – лише 11,5 % випадків. Тяжкий (3 ступінь) холангіту переважав саме при АСХ (45 %). Ці дані збігаються з даними A. Di Giorgio et al. [18], які описали мультифокальний холангіт у 89 % дітей з АСХ порівняно з 45 % при АІГ. Подібність частоти виразного холангіту у нашій когорті (72 % з ≥ 2 ступенем) та результатів, що зафіксовані під час дослідження [18], підтверджує, що запальний процес у жовчних протоках є ключовою морфологічною ознакою АСХ у дітей.

Разом із тим, мінімальний холангіт діагностовано у 69 % дітей з АІГ. Це свідчить про обмежене, але все ж залучення жовчних проток. Відомості фахової літератури також підтверджують, що в майже 12 % біопсій при АІГ виявляють фокальну деструкцію холангіол або інфільтрацію епітелію лімфоцитами без втрати проток [32]. Отже, активність холангіту є важливим морфологічним маркером для стратифікації пацієнтів з АЗП, проте вона не завжди чітко корелює з нозологічною належністю. Це обґрунтовує необхідність поєднання морфологічного оцінювання з клінічними, біохімічними та візуалізаційними даними.

Дуктопенія є важливою морфологічною ознакою біліарного ураження [33,34,35]. У нашому досліджен-

ні використано чотирибальну шкалу класифікації Nakamura для оцінювання вираженості дуктопенії [23]. Хоча її традиційно визначають як маркер холангіопатій, у нашій когорті легкий ступінь (0–1 бал) визначено і в дітей з АІГ (81 %). Це може свідчити про мінімальне залучення жовчних проток навіть при переважно паренхіматозному фенотипі захворювання. Помірна дуктопенія (2 бали) значно поширеніша при АСХ (52 %) і ПСХ (36 %), її рідше виявляли при АІГ (11 %). Це підтверджує її діагностичну цінність як індикатора залучення міжчасточкових жовчних проток при холангіопатіях.

Зазначимо, що у трьох дітей з АІГ виявлено дуктопенію 2 ступеня. Це може свідчити про ранні прояви біліарного компонента або потенційні зміни фенотипу з часом. Крім того, у значної частини пацієнтів з АІГ визначено 3–4 стадії фіброзу за класифікацією Nakamura. Це дає підстави припустити, що в таких випадках незначна дуктопенія могла мати вторинний характер, зумовлений компресією або ішемією проток на тлі вираженого фіброзу й перебудови тканини [36]. За даними наукової літератури, втрата жовчних проток не завжди пов'язана з первинними холангіопатіями [37,38,39,40]. Вона може виникати і при ішемічному, токсичному, імунному або інфекційному ушкодженні.

У таких випадках можливий розвиток синдрому зникнення жовчних проток (vanishing bile duct syndrome, VBDS), який іноді виявляють як транзиторну дуктопенію з мінімальним фіброзом і слабо вираженою дуктулярною реакцією. Такі зміни особливо характерні для ранніх стадій ушкодження при вірусних гепатитах, медикаментозному холестазі чи після трансплантації. Отже, інтерпретація дуктопенії у дітей з АЗП потребує комплексного підходу, враховуючи ступінь фіброзу та супутні морфологічні зміни. Це сприяє точнішому визначенню характеру ураження та потенційних прогностичних наслідків.

За результатами нашого дослідження, дуктулярну реакцію (ДР) виявлено в усіх біопсіях незалежно від нозологічної групи. Це підтверджує її високу частоту при різних формах АЗП у дітей. Проте ані середній бал, ані розподіл ступенів вираженості ДР не показали достовірних відмінностей між групами ($N = 1,3$, $p = 0,53$, $\chi^2 = 0,7$). Це свідчить про відсутність специфічного зв'язку між інтенсивністю ДР і типом захворювання. Зауважимо, що ДР виявлено в усіх дітей з АІГ, і ці дані відповідають результатам попередніх досліджень [41]. Разом із тим чимало цих пацієнтів мали тяжку стадію фіброзу, майже 20 % – цироз, що могло вплинути на вираженість ДР. Як відомо, ступінь ДР тісно пов'язаний зі стадією фіброзу та посилюється з прогресуванням захворювання [42,43,44].

Зазначимо, що навіть у групі пацієнтів з ПСХ, де цироз виявляли рідко (7 %), ДР 2–3 ступенів зафіксовано у 64 % випадків. Це може вказувати на те, що активація біліарного регенераторного каскаду відбувається не лише як вторинне явище на фоні фіброзу, але й як самостійна реакція на ушкодження жовчних проток, типова для холангіопатій. Отже, хоча ДР виявляють при всіх типах АЗП, її не можна використовувати як самостійний критерій для диференціації АІГ, АСХ і ПСХ. Водночас її морфологічні особливості в поєднанні з

іншими ознаками: дуктопенією, деструкцією холангіол, перидуктальним фіброзом і маркерами холестази, – що можуть мати додаткове діагностичне значення в комплексному оцінюванні біопсійного матеріалу [45].

Перидуктальний фіброз є характерною ознакою хронічного ушкодження міжчасточкових жовчних проток і традиційно асоціюється з холангіопатіями, як-от АСХ і РСХ [17,18,19]. У нашому дослідженні його виявили в усіх пацієнтів цих груп, що узгоджується з відомими патогенетичними механізмами цих захворювань. Водночас 61 % дітей з АІГ також мали перидуктальний фіброз, що свідчить про його потенційну неспецифічність і, ймовірно, реактивний характер на фоні хронічного портального запалення або фіброзу. Втім, важливою є не лише власне наявність, але й поширеність у біоптаті. Так, перидуктальний фіброз у ≥ 3 дуктулах типовий для АСХ (62 %) і РСХ (71 %), а у групі АІГ таку ознаку мали лише 8 % пацієнтів. Ці відмінності статистично достовірні ($p < 0,001$). Спільний біліарний патогенез цих форм підтверджений тим, що не зафіксовано вірогідної різниці між АСХ і РСХ ($p = 0,73$). Отже, перидуктальний фіброз у ≥ 3 дуктулах можна визначити як додатковий морфологічний маркер холангіопатії. Разом із тим, поодинокі випадки, коли виявляли цю ознаку при АІГ, потребують обережної інтерпретації, що враховує стадію фіброзу, вираженість портального запалення та клінічні дані.

Класичною морфологічною ознакою РСХ є фіброзно-облітеруючий холангіт, що на ранніх стадіях виявляють як перидуктальний фіброз типу «onion-skin» навколо середніх і великих жовчних проток із наступною деструкцією та атрофією епітелію [10,20,46,47]. У нашій когорті концентричний «onion-skin» фіброз виявлено у 64 % дітей з АСХ та 93 % із РСХ ($p = 0,23$). Ще одна характерна ознака холангіопатій – формування фіброзно-облітеруючих рубців у зоні ушкоджених дуктул. Ця ознака характеризує повну або майже повну втрату просвіту жовчної дуктули із заміщенням щільною фіброзною тканиною, її виявлено у 67 % пацієнтів з АСХ та 79 % осіб із РСХ ($p = 0,5$). Подібно до «onion-skin» фіброзу, фіброзно-облітеруючі рубці є важливими маркерами хронічного біліарного ушкодження та мають діагностичне значення для диференціації класичного АІГ і біліарних форм аутоімунного ураження печінки.

Біліарні розетки є морфологічним проявом реакції гепатоцитів на ушкодження жовчних проток, зокрема при їх фіброзі або облітерації [31,32]. Їх формування пов'язане з холестатичним стресом, за якого гепатоцити набувають біліарних рис, групуються навколо дилатованих жовчних каналців, утворюючи псевдотубулярні структури, та експресують біліарні кератини (зокрема СК7). Це свідчить про фенотипічну трансформацію гепатоцитів у напрямі біліарного диференціювання. Такий феномен визначають як адаптивну відповідь на хронічне ураження жовчовидної системи, що супроводжується ремоделюванням паренхіми [31]. Вважають, що біліарні розетки можуть утворюватися у зонах проліферації дрібних жовчних проток, сприяючи підтримці дренажу жовчі. Отже, вони є проявом неспецифічної реакції печінкової тканини

на тривалий холестаз. У пацієнтів, яких залучили до нашого дослідження, біліарні розетки значно частіше виявляли при АСХ (69 %) і РСХ (71 %) порівняно з АІГ (23 %) – $\chi^2 = 14,2$, $p < 0,001$. Ці дані підтверджують, що їх наявність може бути додатковим морфологічним критерієм біліарного фенотипу захворювання, особливо коли клінічний перебіг сумнівний або немає інформативних показників холангіографії.

Біліарний інтерфейс-гепатит (раніше відомий як біліарний мостоподібний некроз) – важлива морфологічна ознака холестатичних захворювань печінки. Він поєднує холатний стаз, дуктулярну реакцію та фіброз у різних комбінаціях [32]. Активний пошук цього феномена має діагностичне значення, особливо якщо немає холестази або типових ушкоджень жовчних проток. Термін холатний стаз описує зміни гепатоцитів під дією жовчних кислот: перипортальні клітини збільшуються, набувають округлої форми з прозорою сітчастою цитоплазмою, часто з накопиченням міді. У випадках, що прогресують, виникає пір'яста дегенерація гепатоцитів [32,48]. У нашому дослідженні біліарний інтерфейс виявляли частіше при АСХ (45 %) і РСХ (57 %) порівняно з АІГ (19 %) ($\chi^2 = 6,7$, $p = 0,04$). Ці дані підтверджують переважне ураження жовчних проток при холангіопатіях. Разом із тим, наявність біліарного інтерфейсу в частини пацієнтів з АІГ свідчить про можливе залучення біліарного компонента та потребує динамічного моніторингу, оскільки у таких дітей з часом може сформуватися біліарний фенотип АЗП. Балонну / пір'ясту дегенерацію гепатоцитів також частіше виявляли в дітей із АСХ (83 %) і РСХ (57 %) порівняно з АІГ (46 %) – $\chi^2 = 8,3$, $p = 0,02$. Попарний аналіз показав достовірні відмінності між АІГ та АСХ ($p = 0,005$), а порівняння АІГ із РСХ ($p = 0,7$) та АСХ із РСХ ($p = 0,13$) статистично значущих відмінностей не виявило. Отже, ураження гепатоцитів за типом балонної / пір'ястої дегенерації є маркером холестатичного та запального впливу при біліарному ушкодженні.

Мукобілія – морфологічний феномен накопичення слизу (муцину) у просвіті міжчасточкових жовчних проток. Хоча він описаний при муцинпродукуючих пухлинах, мукобілію виявляють і при низці непухлинних холангіопатій, зокрема РСХ, іноді вона виникає як реакція на ендоскопічні чи хірургічні втручання [32]. За результатами нашого дослідження, PAS-позитивну гістохімічну реакцію на апікальній поверхні епітелію дуктул значно частіше визначали в пацієнтів з АСХ (65,5 %) і РСХ (36,0 %) порівняно з АІГ (4,0 %) ($p < 0,001$). Звернемо увагу на її виявлення в одного пацієнта з АІГ, що могло бути наслідком реактивної зміни, але й не виключає формування біліарного фенотипу. Це зумовлює доцільність уточнення діагнозу під час динамічного спостереження.

Висока частота мукобілії при АСХ та РСХ свідчить про її зв'язок з імунними холангіопатіями. У контексті хронічного біліарного запалення цей феномен визначають як наслідок ушкодження епітелію, секреторної метаплазії та активації регенераторних процесів [32]. Хоча мукобілія не є специфічною ознакою певної нозології, її виявлення може мати діагностичне значення, особливо коли холангіографічні методи недоступні або неінформативні.

Більшість морфологічних ознак біліарного ураження, крім концентричного перидуктального фіброзу типу «onion-skin» та фіброзно-облітеруючого рубця, не є чітко специфічними, їх виявляють при АІГ, АСХ та ПСХ. Це потребує обережної інтерпретації й комплексного підходу, враховуючи клініко-лабораторні дані та весь спектр гістологічних змін. Такий підхід допомагає уникнути гіпердіагностики біліарного фенотипу та помилкової стратифікації захворювань. Інтегральне оцінювання морфологічних ознак (дуктопенія, дуктулярна реакція, біліарна метаплазія, перидуктальний фіброз, біліарний інтерфейс, біліарні розетки, баллонна / пір'яста дистрофія гепатоцитів, портальний і перипортальний набряк) дало змогу виявити вірогідні відмінності між групами ($p < 0,001$). За сумою балів чітко розрізняли АІГ ($3,4 \pm 1,4$), АСХ ($6,4 \pm 1,6$) та ПСХ ($6,7 \pm 1,9$). Найбільшу складність становить диференціація між АІГ та імунних холангіопатій. У таких діагностично невизначених випадках запропонований підхід має особливу практичну цінність.

Висновки

1. Використання модифікованої класифікації Nakamura у поєднанні з оцінюванням додаткових морфологічних ознак холестазу дає змогу об'єктивно оцінити та стратифікувати біліарне ураження у дітей з аутоімунними захворюваннями печінки.

2. Для біліарного фенотипу аутоімунних захворювань печінки (аутоімунний склерозуючий холангіт і первинний склерозуючий холангіт) характерне частіше виявлення холангіту ≥ 2 ступеня (72 % при АСХ, 64 % при ПСХ), дуктопенії ≥ 2 ступеня (52 % і 36 % відповідно) та перидуктального фіброзу 3 ступеня (62 % і 71 % відповідно) порівняно з аутоімунним гепатитом (11,5 %, 11,5 % і 8,0 % відповідно).

3. Інтегральне оцінювання морфологічних ознак біліарного ураження, що включає дуктопенію, дуктулярну реакцію, перидуктальний фіброз, а також додаткові критерії холестазу (біліарні розетки, біліарна метаплазія гепатоцитів, біліарний інтерфейс, мукобілія, портальний і перипортальний набряк), дають змогу стратифікувати пацієнтів за фенотипом захворювання. Сума балів ≤ 4 характеризує паренхіматозний фенотип (аутоімунний гепатит), а ≥ 6 – біліарний фенотип (аутоімунний склерозуючий холангіт або первинний склерозуючий холангіт). Особливого значення ці дані набувають, коли немає типових для ПСХ ознак.

Перспективи подальших досліджень сприяють детальнішому розумінню морфологічних маркерів біліарного ураження та їхнього зв'язку з клінічним перебігом АЗП у дітей. Ці дані дадуть змогу оптимізувати діагностичні підходи, сприятимуть ранньому виявленню біліарного фенотипу та формуванню індивідуалізованих стратегій лікування. У наступних публікаціях буде представлено аналіз додаткових морфологічних та імуногістохімічних маркерів ураження жовчних проток. На нашу думку, це дасть змогу поліпшити розуміння патогенезу захворювання та покращити ефективність діагностики у складних клінічних випадках.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів:

відсутній. Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 02.05.2025

Після доопрацювання / Revised: 09.07.2025

Схвалено до друку / Accepted: 14.07.2025

Відомості про авторів:

Дйба М. Б., канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділення дитячої гепатології та коморбідних захворювань у дітей, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-9463-7867

Задорожна Т. Д., д-р мед. наук, професор, зав. лабораторії патоморфології, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; чл.-кор. НАМН України.

ORCID ID: 0000-0003-2787-603X

Березенко В. С., д-р мед. наук, професор, зав. каф. педіатрії № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; зав. відділення дитячої гепатології та коморбідної патології у дітей, ДУ «Український центр материнства і дитинства НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-3777-5251

Information about the authors:

Dyba M. B., MD, PhD, Senior Researcher, Department of Pediatric Hepatology and Comorbidities in Children, State institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Zadorozhna T. D., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Pathomorphology, State institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv; Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Berezenko V. S., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Pediatrics, Bogomolets National Medical University, Kyiv; Head of Department of Pediatric Hepatology and Comorbidities in Children, State institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.



Марина Дйба (Maryna Dyba)
marina_dyba@ukr.net

References

- Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsofi A, et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(2):345-60. doi: [10.1097/MPG.0000000000001801](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001801)
- Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology.* 2001;33(3):544-53. doi: [10.1053/jhep.2001.22131](https://doi.org/10.1053/jhep.2001.22131)
- Ramonet M, Ramirez-Rodriguez N, Álvarez Chávez F, Arregui MC, Boldrini G, Botero Osorio V, et al. Autoimmune hepatitis in pediatrics, a review by the Working Group of the Latin American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Arch Argent Pediatr.* 2022;120(4):281-7. English, Spanish. doi: [10.5546/aap.2022.eng.281](https://doi.org/10.5546/aap.2022.eng.281)
- Anderson CM, Welle CL, Ludwig DR, Anderson MA, Khot R, Itani M, et al. Autoimmune Disorders of the Liver and Biliary Tract. *Radiographics.* 2025;45(4):e240126. doi: [10.1148/rg.240126](https://doi.org/10.1148/rg.240126). Erratum in: *Radiographics.* 2025;45(4):e259005. doi: [10.1148/rg.259005](https://doi.org/10.1148/rg.259005)
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2025;83(2):453-501. doi: [10.1016/j.jhep.2025.03.017](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.03.017)
- Kemme S, Mack CL. Pediatric Autoimmune Liver Diseases: Autoimmune Hepatitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Pediatr Clin North Am.* 2021;68(6):1293-307. doi: [10.1016/j.pcl.2021.07.006](https://doi.org/10.1016/j.pcl.2021.07.006)

7. Ricciuto A, Kamath BM, Hirschfield GM, Trivedi PJ. Primary sclerosing cholangitis and overlap features of autoimmune hepatitis: A coming of age or an age-ist problem? *J Hepatol.* 2023;79(2):567-75. doi: [10.1016/j.jhep.2023.02.030](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.02.030)
8. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerker N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020;72(2):671-722. doi: [10.1002/hep.31065](https://doi.org/10.1002/hep.31065)
9. Nastasio S, Mosca A, Alterio T, Sciveres M, Maggiore G. Juvenile Autoimmune Hepatitis: Recent Advances in Diagnosis, Management and Long-Term Outcome. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(17):2753. doi: [10.3390/diagnostics13172753](https://doi.org/10.3390/diagnostics13172753)
10. Nguyen CM, Kline KT, Stevenson HL, Khan K, Parupudi S. Small duct primary sclerosing cholangitis: A discrete variant or a bridge to large duct disease, a practical review. *World J Hepatol.* 2022;14(3):495-503. doi: [10.4254/wjvh.v14.i3.495](https://doi.org/10.4254/wjvh.v14.i3.495)
11. Kozaka K, Sheedy SP, Eaton JE, Venkatesh SK, Heiken JP. Magnetic resonance imaging features of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Abdom Radiol (NY).* 2020;45(8):2388-99. doi: [10.1007/s00261-020-02572-w](https://doi.org/10.1007/s00261-020-02572-w)
12. Ringe KI, Bergquist A, Lenzen H, Kartalis N, Manns MP, Wacker F, et al. Clinical features and MRI progression of small duct primary sclerosing cholangitis (PSC). *Eur J Radiol.* 2020;129:109101. doi: [10.1016/j.ejrad.2020.109101](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109101)
13. Bowlus CL, Arrivé L, Bergquist A, Deneau M, Forman L, Ilyas SI, et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2023;77(2):659-702. doi: [10.1002/hep.32771](https://doi.org/10.1002/hep.32771)
14. Balitzer D, Shafizadeh N, Peters MG, Ferrell LD, Alshak N, Kakar S. Autoimmune hepatitis: review of histologic features included in the simplified criteria proposed by the international autoimmune hepatitis group and proposal for new histologic criteria. *Mod Pathol.* 2017;30(5):773-83. doi: [10.1038/modpathol.2016.267](https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.267)
15. Beer A, Dienes HP. Autoimmune hepatitis-is histology conclusive? *Ann Transl Med.* 2021;9(8):733. doi: [10.21037/atm-20-5084](https://doi.org/10.21037/atm-20-5084)
16. Sakulsaengprapha V, Wasuwanich P, Naraparaju G, Korotkaya Y, Thawillarp S, Oshima K, et al. Applicability of International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) Scoring System for Autoimmune Hepatitis in Pediatrics. *Biology (Basel).* 2023;12(3):479. doi: [10.3390/biology12030479](https://doi.org/10.3390/biology12030479). Erratum in: *Biology (Basel).* 2023;12(5):727. doi: [10.3390/biology12050727](https://doi.org/10.3390/biology12050727)
17. Stevens JP, Gupta NA. Recent Insights into Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Liver Dis.* 2022 Aug;26(3):489-519. doi: [10.1016/j.cld.2022.03.009](https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.03.009)
18. Di Giorgio A, D'Adda A, Marseglia A, Sonzogni A, Licini L, Nicastro E, et al. Biliary features in liver histology of children with autoimmune liver disease. *Hepatol Int.* 2019;13(4):510-8. doi: [10.1007/s12072-019-09948-1](https://doi.org/10.1007/s12072-019-09948-1)
19. Warner S, Rajanayagam J, Russell E, Lloyd C, Ferguson J, Kelly DA, et al. Biliary disease progression in childhood onset autoimmune liver disease: A 30-year follow-up into adulthood. *JHEP Rep.* 2023;6(2):100901. doi: [10.1016/j.jhepr.2023.100901](https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100901)
20. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2022;77(3):761-806. doi: [10.1016/j.jhep.2022.05.011](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.05.011). Erratum in: *J Hepatol.* 2023;79(5):1339. doi: [10.1016/j.jhep.2023.09.005](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.09.005)
21. Cazzagon N, Sarcognato S, Catanzaro E, Bonaiuto E, Peviani M, Pezzato F, et al. Primary Sclerosing Cholangitis: Diagnostic Criteria. *Tomography.* 2024;10(1):47-65. doi: [10.3390/tomography10010005](https://doi.org/10.3390/tomography10010005)
22. Czaja AJ, Muratori P, Muratori L, Carpenter HA, Bianchi FB. Diagnostic and therapeutic implications of bile duct injury in autoimmune hepatitis. *Liver Int.* 2004;24(4):322-9. doi: [10.1111/j.1478-3231.2004.0924.x](https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2004.0924.x)
23. Di Giorgio A, Vergani D, Mieli-Vergani G. Cutting edge issues in juvenile sclerosing cholangitis. *Dig Liver Dis.* 2022;54(4):417-27. doi: [10.1016/j.dld.2021.06.028](https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.06.028)
24. Nakanuma Y, Zen Y, Harada K, Sasaki M, Nonomura A, Uehara T, et al. Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: Interobserver agreement. *Pathol Int.* 2010;60(3):167-74. doi: [10.1111/j.1440-1827.2009.02500.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2009.02500.x)
25. Harada K, Hsu M, Ikeda H, Zeniya M, Nakanuma Y. Application and validation of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(2):174-81. doi: [10.1097/MCG.0b013e31827234e4](https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31827234e4)
26. de Vries EM, Verheij J, Hübscher SG, Leeflang MM, Boonstra K, Beuers U, et al. Applicability and prognostic value of histologic scoring systems in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2015;63(5):1212-9. doi: [10.1016/j.jhep.2015.06.008](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.008)
27. Yamashiki N, Haga H, Ueda Y, Ito T, Yagi S, Kamo N, et al. Use of Nakanuma staging and cytokeratin 7 staining for diagnosing recurrent primary biliary cholangitis after living-donor liver transplantation. *Hepatol Res.* 2020;50(4):478-87. doi: [10.1111/hepr.13476](https://doi.org/10.1111/hepr.13476)
28. Bateman AC, Hübscher SG. Cytokeratin expression as an aid to diagnosis in medical liver biopsies. *Histopathology.* 2010;56(4):415-25. doi: [10.1111/j.1365-2559.2009.03391.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2009.03391.x)
29. Sakellariou S, Michaelides C, Voulgaris T, Vlachogiannakos J, Manesis E, Tiniakos DG, et al. Keratin 7 expression in hepatic cholestatic diseases. *Virchows Arch.* 2021;479(4):815-24. doi: [10.1007/s00428-021-03152-z](https://doi.org/10.1007/s00428-021-03152-z). Erratum in: *Virchows Arch.* 2021;479(4):825-6. doi: [10.1007/s00428-021-03181-8](https://doi.org/10.1007/s00428-021-03181-8)
30. Nakanuma Y, Tsuneyama K, Harada K. Pathology and pathogenesis of intrahepatic bile duct loss. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2001;8(4):303-15. doi: [10.1007/s005340170002](https://doi.org/10.1007/s005340170002)
31. Nagore N, Howe S, Boxer L, Scheuer PJ. Liver cell rosettes: structural differences in cholestasis and hepatitis. *Liver.* 1989;9(1):43-51. doi: [10.1111/j.1600-0676.1989.tb00377.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0676.1989.tb00377.x)
32. Burt AD, Ferrell LD, Hübscher SG. *MacSween's pathology of the liver.* 8th ed. London, England: Elsevier Health Sciences; 2023.
33. Czaja AJ, Carpenter HA. Autoimmune hepatitis with incidental histologic features of bile duct injury. *Hepatology.* 2001;34(4 Pt 1):659-65. doi: [10.1053/jhep.2001.27562](https://doi.org/10.1053/jhep.2001.27562)
34. Khot R, Shelman NR, Ludwig DR, Nair RT, Anderson MA, Venkatesh SK, et al. Acquired ductopenia: an insight into imaging findings. *Abdom Radiol (NY).* 2025;50(1):152-68. doi: [10.1007/s00261-024-04462-x](https://doi.org/10.1007/s00261-024-04462-x)
35. Bessone F, Hernández N, Tanno M, Roma MG. Drug-Induced Vanishing Bile Duct Syndrome: From Pathogenesis to Diagnosis and Therapeutics. *Semin Liver Dis.* 2021;41(3):331-48. doi: [10.1055/s-0041-1729972](https://doi.org/10.1055/s-0041-1729972). Erratum in: *Semin Liver Dis.* 2021;41(3):e1. doi: [10.1055/s-0041-1732497](https://doi.org/10.1055/s-0041-1732497)
36. Hercun J, Noureddin M, Noureddin N, Eccleston J, Woolridge D, Liang TJ, et al. Longitudinal Assessment of Bile Duct Loss in Primary Biliary Cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(12):2075-8. doi: [10.14309/ajg.0000000000001985](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001985)
37. Nakanuma Y, Tsuneyama K, Sasaki M, Harada K. Destruction of bile ducts in primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2000;14(4):549-70. doi: [10.1053/bega.2000.0103](https://doi.org/10.1053/bega.2000.0103)
38. Wasuwanich P, Choudry H, So JM, Lowry S, Karnsakul W. Vanishing bile duct syndrome after drug-induced liver injury. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2022;46(9):102015. doi: [10.1016/j.clinre.2022.102015](https://doi.org/10.1016/j.clinre.2022.102015)
39. Wang NL, Chen L, Lin J, Lu Y, Fang WY, Xie XB, et al. Non-invasive biomarkers for identification of vanishing bile duct syndrome among children with acute cholestatic hepatitis. *Transl Pediatr.* 2023;12(10):1782-90. doi: [10.21037/tp-23-305](https://doi.org/10.21037/tp-23-305)
40. Sabu S, Chakraborty G, Shahid F. Vanishing Bile Duct Syndrome: A Differential Diagnosis for Painless Jaundice. *Cureus.* 2024;16(9):e68724. doi: [10.7759/cureus.68724](https://doi.org/10.7759/cureus.68724)
41. Russe-Russe JR, Liu L, Thuluvath PJ. COVID-related Vanishing Bile Duct Syndrome (VBDS). *J Clin Exp Hepatol.* 2024;14(2):101302. doi: [10.1016/j.jceh.2023.11.002](https://doi.org/10.1016/j.jceh.2023.11.002)
42. Sato K, Marzoni M, Meng F, Francis H, Glaser S, Alpini G. Ductular Reaction in Liver Diseases: Pathological Mechanisms and Translational Significances. *Hepatology.* 2019;69(1):420-30. doi: [10.1002/hep.30150](https://doi.org/10.1002/hep.30150). Erratum in: *Hepatology.* 2019;70(3):1089. doi: [10.1002/hep.30878](https://doi.org/10.1002/hep.30878)
43. Ariño S, Aguilar-Bravo B, Coll M, Lee WY, Peiseler M, Cantallops-Vilà P, et al. Ductular reaction-associated neutrophils promote biliary epithelium proliferation in chronic liver disease. *J Hepatol.* 2023;79(4):1025-36. doi: [10.1016/j.jhep.2023.05.045](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.05.045)
44. Sorrentino G. Microenvironmental control of the ductular reaction: balancing repair and disease progression. *Cell Death Dis.* 2025;16(1):246. doi: [10.1038/s41419-025-07590-4](https://doi.org/10.1038/s41419-025-07590-4)
45. Mavila N, Siraganahalli Eshwaraiah M, Kennedy J. Ductular Reactions in Liver Injury, Regeneration, and Disease Progression-An Overview. *Cells.* 2024;13(7):579. doi: [10.3390/cells13070579](https://doi.org/10.3390/cells13070579)
46. Sticova E, Fabian O. Morphological aspects of small-duct cholangiopathies: A minireview. *World J Hepatol.* 2023;15(4):538-53. doi: [10.4254/wjvh.v15.i4.538](https://doi.org/10.4254/wjvh.v15.i4.538)
47. Lawson KL, Wang HL. Primary Sclerosing Cholangitis, Small Duct Primary Sclerosing Cholangitis, IgG4-Related Sclerosing Cholangitis, and Ischemic Cholangiopathy: Diagnostic Challenges on Biopsy. *Surg Pathol Clin.* 2023;16(3):533-48. doi: [10.1016/j.path.2023.04.008](https://doi.org/10.1016/j.path.2023.04.008)
48. Pollheimer MJ, Fickert P, Stieger B. Chronic cholestatic liver diseases: clues from histopathology for pathogenesis. *Mol Aspects Med.* 2014;37:35-56. doi: [10.1016/j.mam.2013.10.001](https://doi.org/10.1016/j.mam.2013.10.001)