

ПАТОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ.

МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ СТУДЕНТОВ 3-ГО КУРСА ЛЕЧЕБНОГО И ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТОВ.

Макроскопический вид нормальной печени.

Нормальная печень человека имеет размеры: справа налево в среднем 26-30 см, спереди на-зад — правая доля 20-22 см, левая доля 15-16 см, наибольшая толщина (пра-вая доля) — 6-9 см. Вес органа примерно 1200-1800 г, средний вес у женщин - 1200 г, и 1500 г у мужчин. Капсула органа в норме гладкая, блестящая, консистенция - эластическая. На разрезе цвет органа красно-коричневый.



Рис 0.1 Макроскопическая картина печени человека без патологии. Вид спереди.



Рис 0.2 Макроскопическая картина печени человека без патологии. Вид снизу.



Рис 0.3 Макроскопическая картина печени человека без патологии. Вид ткани печени на разрезе.

Гистологическое строение печени.

Микроскопическое строение печени удобнее всего описать схематично, с помощью дольковой модели. Классическая печеночная долька имеет вид шестиугольника, её центром является терминальная печеночная вена, а в углах расположены порталные тракты. Каждый порталный тракт имеет в своем строении: порталную вену, артерию и желчный проток. От центра дольки в виде лучей расходятся печеночные балки, построенные из двух рядов гепатоцитов. Печеночные балки отделены друг от друга синусоидными кровеносными капиллярами, направляющимися от периферии дольки (от порталных трактов), к центру, и впадающие в центральную вену. Они несут смешанную кровь, пришедшую в дольку из порталной вены и артерии. Капилляры выстланы фенистрированным

эндотелием и не имеют базальных мембран. Пространство между кровеносным капилляром и поверхностью гепатоцита печеночной балки называется пространством Диссе, оно содержит ретикулярные волокна, образующие соединительнотканый остов дольки.

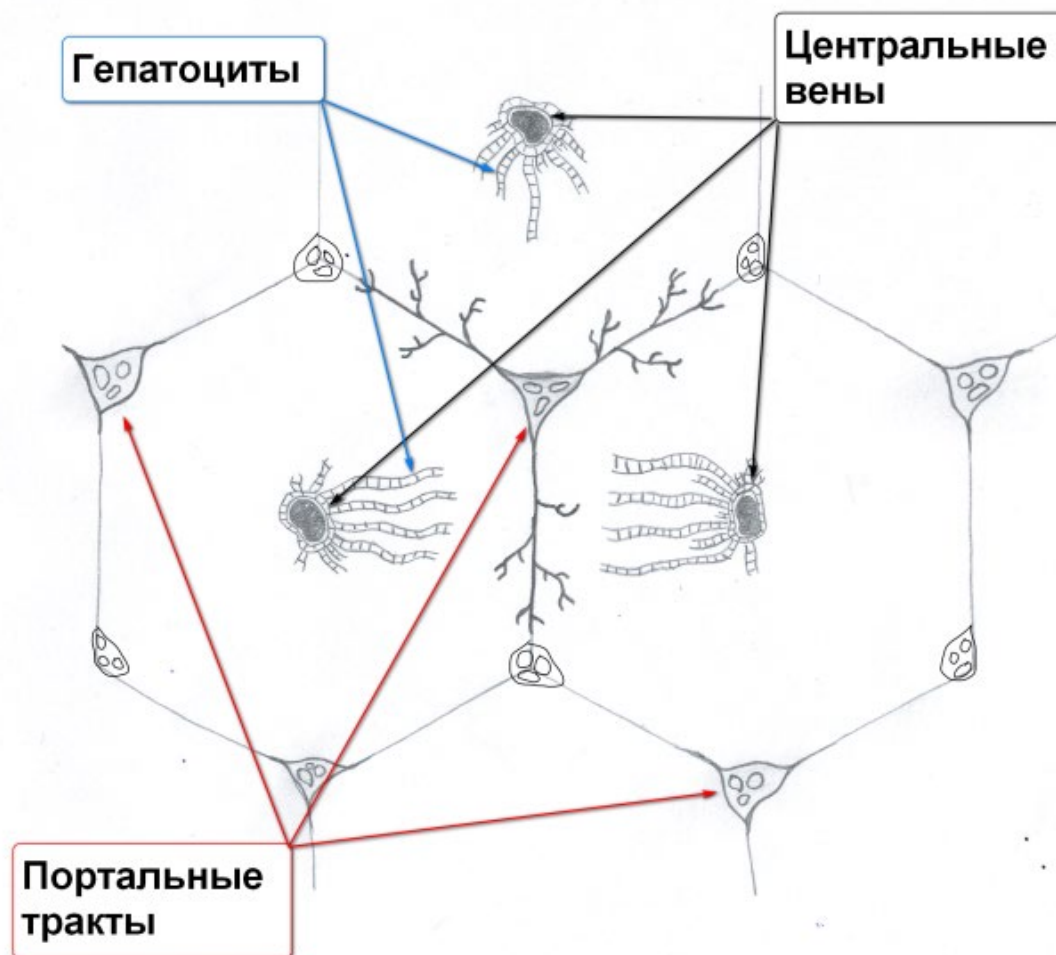


Рис 1.1 (схема долькового и ацинарного строения печени)

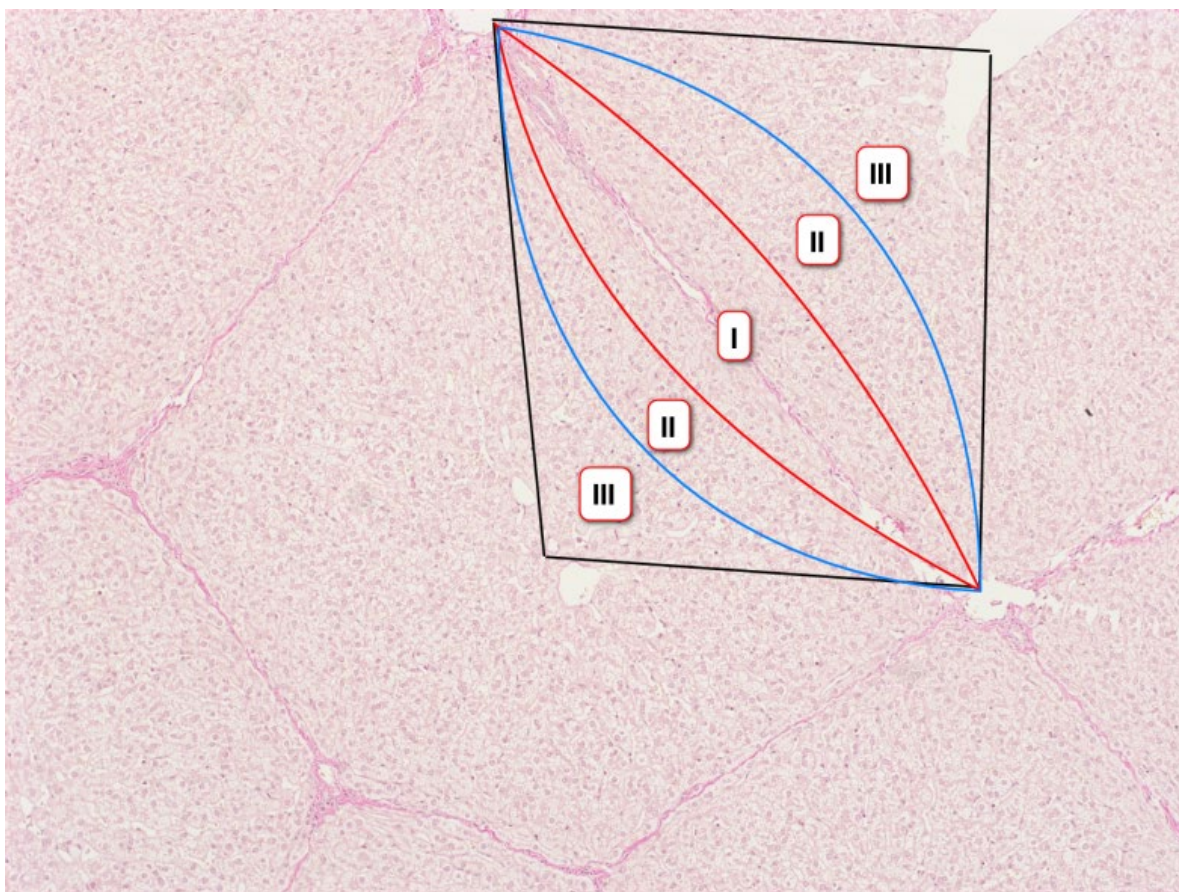


Рис 1.2 Микроскопическая картина строения печени свиньи. Препарат представлен, поскольку печень свиньи имеет более показательное дольковое строение, чем печень человека.

1.2a (найти гистологию нормальной печени человека)

В самих печеночных балках, между двумя рядами гепатоцитов, проходят желчные каналцы. Их стенки образованы самой поверхностью гепатоцитов, они несут новообразованную желчь к периферии дольки. На периферии дольки у желчных капилляров появляется собственная эпителиальная выстилка, они преобразуются в мелкие холангиолы, которые впадают в желчные протоки триад. Билиарное дерево, в отличие от гепатоцитов, получает свое кровоснабжение полностью из печеночной артерии без двойного портального венозного снабжения. Таким образом, каждый гепатоцит в печеночной балке, одной стороной направлен к кровеносному капилляру, для осуществления обменных процессов, а другой стороной - к желчному капилляру, для выработки желчи.

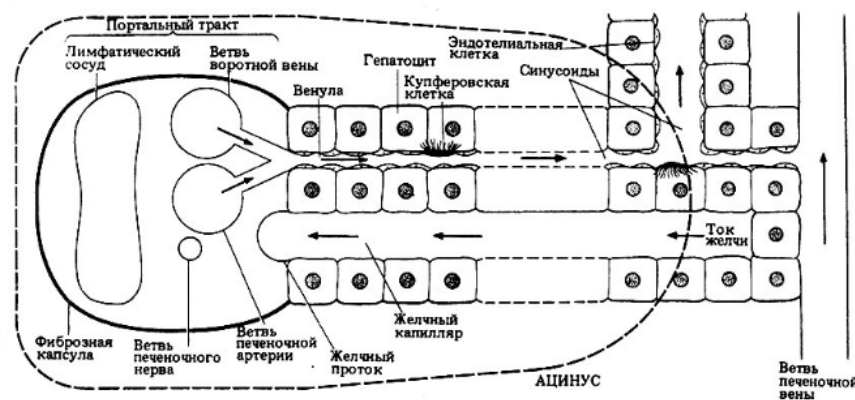


Рис 1.3 Схема расположения гепатоцитов в печеночной дольке.

Понятие функциональной структурной единицы железистого органа предполагает наличие группы функционирующих элементов, имеющих собственный источник кровоснабжения и свой путь выведения секрета. Элементы печеночной дольки имеют единый путь оттока крови — центральную вену, но кровоснабжаются из разных портальных трактов, по ходу которых оттекает и желчь. Поэтому печеночную дольку нельзя рассматривать как функциональную структурную единицу.

Гистофункциональной структурной единицей печени является печеночный ацинус. Ацинус образован сегментами двух долек, расположенных рядом, поэтому имеет форму ромба. В острых углах ромба расположены центральные вены, а в тупых углах - портальные тракты. В ацинарной модели строения принято делить гепатоциты на три зоны. Первой зоной называют гепатоциты, расположенные по периферии портальных трактов, что соответствует периферическим отделам печеночной дольки. Гепатоциты третьей зоны расположены по периферии центральной вены. Гепатоциты второй зоны расположены между ними. Гепатоциты разных отделов имеют ряд особенностей. Зональность расположения важно помнить, поскольку при различных патологических процессах происходит поражение разных зон ацинуса. Деление паренхимы печени на зоны отражает физиологические особенности гепатоцитов, отражая как градиент активности многих печеночных ферментов, так и зональность при некоторых типах повреждения печени.

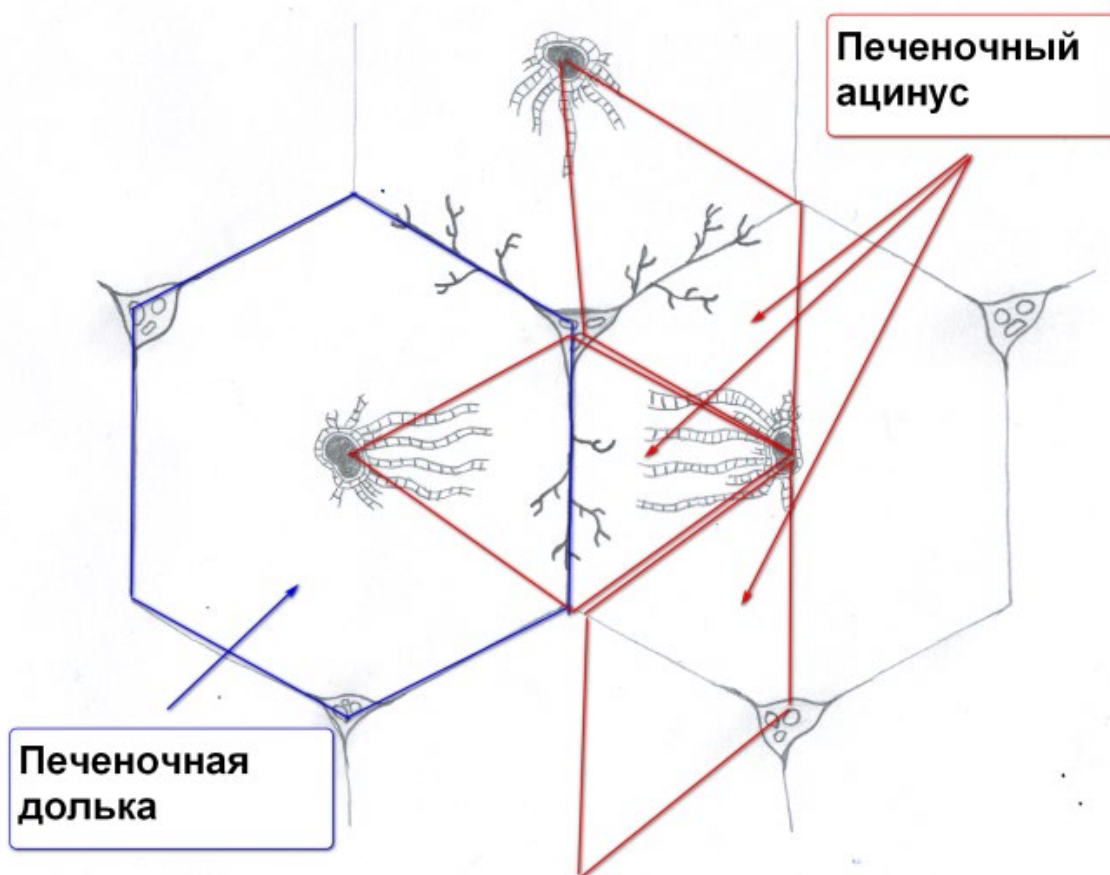


Рис 1.4 Схема строения печеночной дольки и печеночного ацинуса. Сравнение.

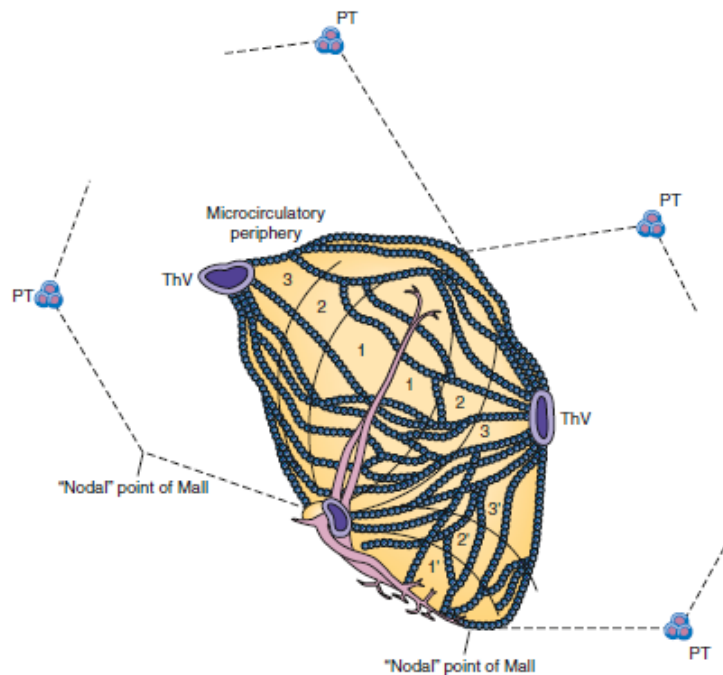


FIGURE 1-14 Simple hepatic acinus and zonal arrangements. Although the hepatic lobule on routine hematoxylin and eosin-stained slides appears to have the outflow vessels located toward the center of the lobule ("central" venules), in fact the outflow vessels functionally are located at the periphery (terminal hepatic venules). This diagram denotes the location of the three hepatic zones with relationship to the portal structures and the vascular blood flow. PT, Portal tract; ThV, terminal hepatic venule. (Data from Rappaport AM. *The microcirculatory acinar concept of normal and pathological hepatic structure*. Beitr Pathol. 1976;157:215-243; and Roskams T, Desmet VJ, Verslype C. *Development, structure and function of the liver*. In: Burt AD, Portmann BC, Ferrell LD, eds. *MacSween's Pathology of the Liver*. 5th ed. Elsevier, 2007.)

Рис 1.4.1 Схема Раппопорта изображающая строение печеночного ацинуса.

Гепатоциты - паренхиматозные клетки печени, занимают примерно 65% общей массы органа. Остальные 35% приходится на непаренхиматозные клетки: эндотелиоциты; клетки Купфера (печеночные макрофаги); звездчатые клетки печени (клетки Ито); эпителиальные клетки желчных протоков; интрасинусоидальные лимфоциты (естественные киллеры печени). Непаренхиматозные клетки выполняют множество различных функций: участие в обменных процессах; формирование иммунного ответа; регулировка воспалительных реакций; утилизация погибших клеток; фиброгенез. Непаренхиматозные клетки принимают непосредственное участие во всех патологических процессах, которые происходят в печени.

II

Печеночная недостаточность.

Печеночная недостаточность (ПН) - один из важных клинических синдромов в гепатологии. Она развивается, когда орган не может выполнить свои функции в полном объеме.

Главными лабораторными проявлениями печеночной недостаточности являются:

1. **Гипоальбуминемия** - снижение количества альбуминов в плазме крови. Поскольку альбумины образуются исключительно в печени, нарушение её функции очень быстро приводит к развитию гипоальбуминемии.
2. **Увеличение протромбированного времени (ПВ) или международного нормализованного отношения (МНО)** - показателей времени свёртывания крови. Увеличение этих показателей происходит также из-за снижения синтетической функции печени, поскольку ряд факторов свёртывания крови главным образом образуются в ткани печени.
3. **Гипераммонийемия**- это увеличение в крови уровня аммиака. В печени аммиак превращается в мочевины проходя через ряд биохимических реакций, получивших название орнитинового цикла (цикл Кребса). Недостаточность дезинтоксикационной функции печени приводит к увеличению уровня аммиака в крови.
4. **Гиперэстрогенемия** - увеличение в крови уровня эстрогенов, при нормальной функции печени дезактивируются преимущественно в печени. У мужчин гиперэстрогенемия ведет к развитию гипогонадизма (уменьшение в размере яичек) и гинекомастии (гиперплазия грудных желез).

Исходя из скорости прогрессирования ПН можно разделить на две категории: острую и хроническую.

Острая печеночная недостаточность (ОПН) возникает в результате острого повреждения печени. Острое повреждение печени — это патологическое состояние, возникающее у человека, ранее не имеющего признаков заболевания печени, и продолжающееся не более 6 месяцев. Это состояние может быть вызвано различными заболеваниями и патологическими состояниями, начиная от острых вирусных гепатитов и заканчивая воздействием токсических веществ. Только небольшая часть острых повреждений печени осложняется острой печеночной

недостаточностью. Некоторые авторы отмечают, что развитие печеночной недостаточности происходит только тогда, когда утрачены до 80-90% функциональной способности печени, следовательно - необходимо обширное повреждение паренхимы органа.

Подобное массивное повреждение паренхимы печени может возникнуть:

1. В результате фактической потери гепатоцитов, наблюдаемой гистологически как **субмассивный или массивный некроз**;
2. В результате функционального нарушения гепатоцитов без некроза (например, при синдроме Рейе - будет обсуждаться позднее).

Частой причиной **массивного некроза** является воздействие лекарственных средств или токсинов. Ацетаминофен (парацетамол) является причиной 50% от всех случаев ОПН в США, и 60-70% в Великобритании. Чаще всего речь идет о случайном или намеренном приеме большого количества препарата, значительно превышающем терапевтические дозы. Нередко наблюдается массивное повреждение печени после приема противотуберкулезных препаратов (рифампицин, изониазид), что обусловлено их природной токсичностью, а также при отравлениях промышленными и хозяйственными химикатами, ядовитыми грибами и ягодами. Часть ОПН вызвана аутоиммунным гепатитом. Иногда причина ОПН остается не выясненной, это состояние называют идиопатическим гепатитом. Вирусные гепатиты вызывают ОПН с разной частотой, в зависимости от свойств возбудителя — это будет рассмотрено в соответствующей главе. Нарушение кровообращения в органе, вызванное тромбозом воротной вены, также может привести к массивному некрозу с последующим ОПН.

Макроскопическая картина:

Картина зависит от распространенности некроза: он может поражать как всю печень, так и отдельные ее области. Некротизированный участок выглядит как очаг западения неправильной формы на поверхности печени. На разрезе свежий очаг некроза обычно имеет тёмно-вишневый цвет, ткань печени в зоне некроза дряблая. На более поздних этапах ткань распадается при захвате пинцетом. В массивных очагах некроза ткань печени приобретет желтый цвет, отчего это явление ранее называли “острой желтой атрофией печени”.



Рис 4.1 Очаговый некроз ткани печени при фульминантном вирусном гепатите.

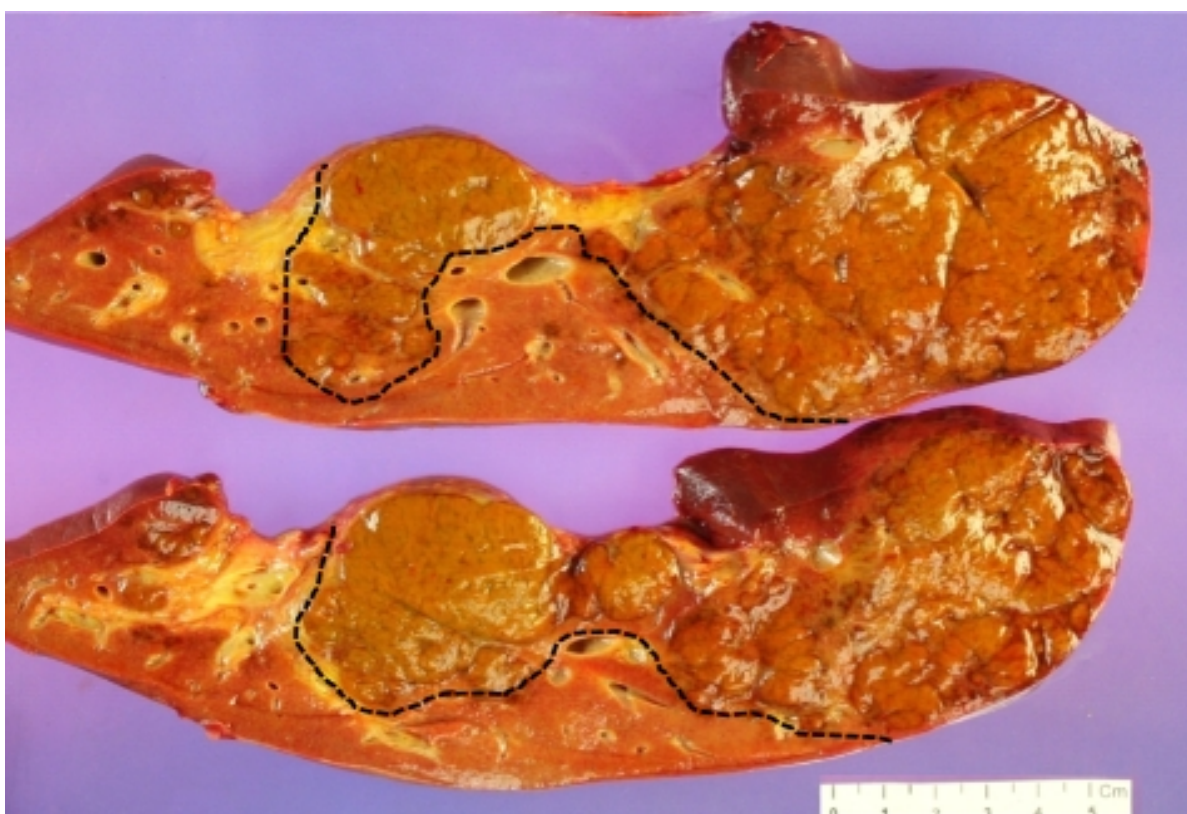


Рис 4.2 Очаг массивного некроза ткани печени, обусловленный отравлением ацетоминофеном.

Если больной не погиб от острой печеночной недостаточности, со временем очаг некроза уменьшается в размерах за счет элиминации

накротизированной паренхимы, на его месте разрастается рыхлая соединительная ткань, а после формируется плотный фиброзный рубец. Масса печени после массивных некрозов может значительно снижаться - на 500-700 грамм. Затем начинается компенсаторная гипертрофия участков печени, не затронутых некрозом. Исход заболевания зависит от объема некротизированной паренхимы. У человека пережившего массивный некроз печени велика вероятность развития постнекротического макронодулярного цирроза.

Микроскопическая картина:

При микроскопическом исследовании в зонах свежих некрозов определяется гибель гепатоцитов. Изменения зависят от силы воздействия повреждающего фактора. При токсических поражениях некроз начинается с центральной части печеночной доли (III зона печеночного ацинуса) и распространяется к портальным трактам. При тяжелых поражениях некроз может распространяться на все отделы печеночной доли. Редко остаются небольшие скопления выживших гепатоцитов по периферии портальных трактов. Некротизированные клетки однородно окрашиваются эозином, не имеют ядер и четких клеточных мембран. В то же время желчные протоки в портальных часто остаются нетронутыми. Через некоторое время в зону некроза приходят макрофаги - начинается элиминация погибших гепатоцитов. Воспаление в большей степени выражено на границе некротизированной ткани с сохраненной тканью печени. После распада некротизированных клеток паренхимы, строма, окружавшая погибшие клетки, спадается - формируются массивные очаги коллапса стромы без гепатоцитов. В результате коллапса стромы портальные тракты сближаются. Затем начинаются процессы фиброобразования и компенсаторной регенерации.

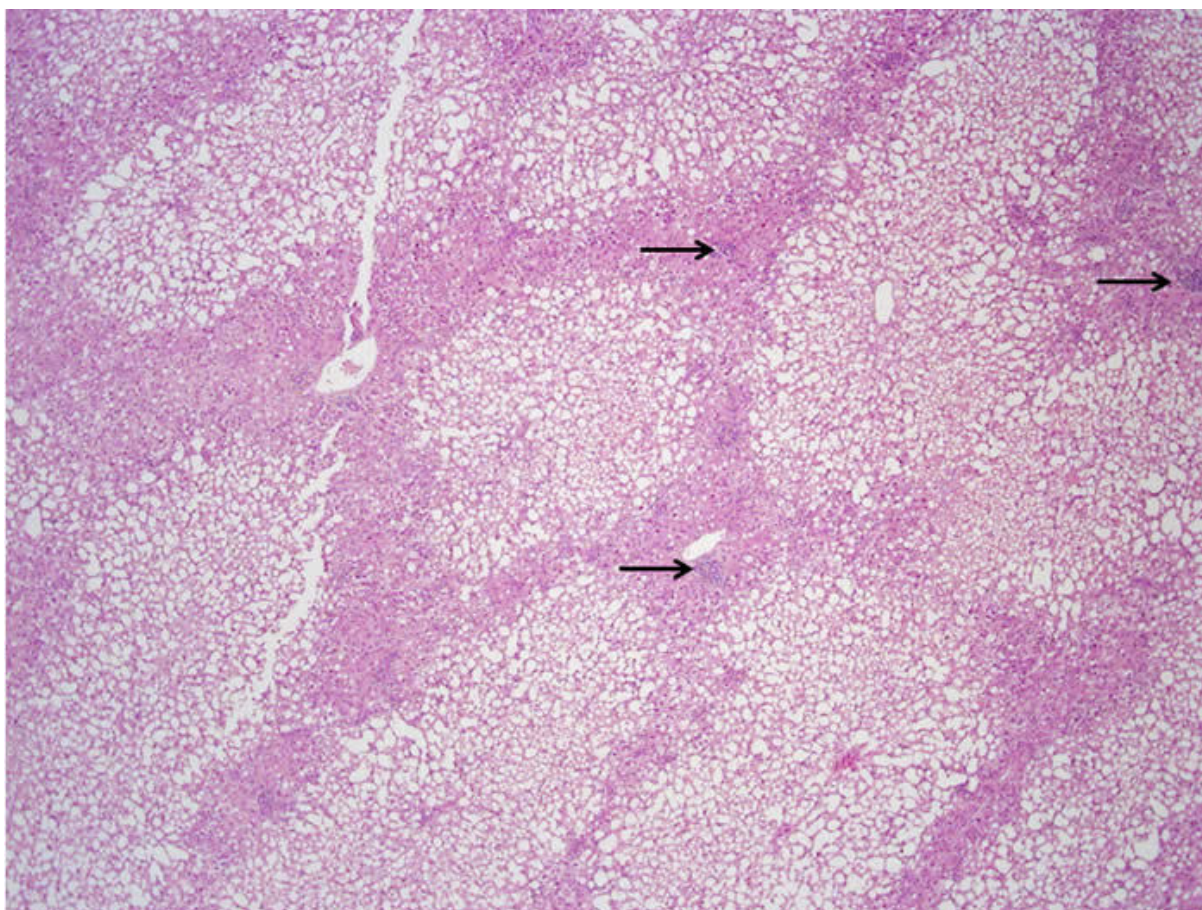


Рис 2.1.1 Массивные центролобулярные некрозы ткани печени. Сохранены перипоральные гепатоциты.

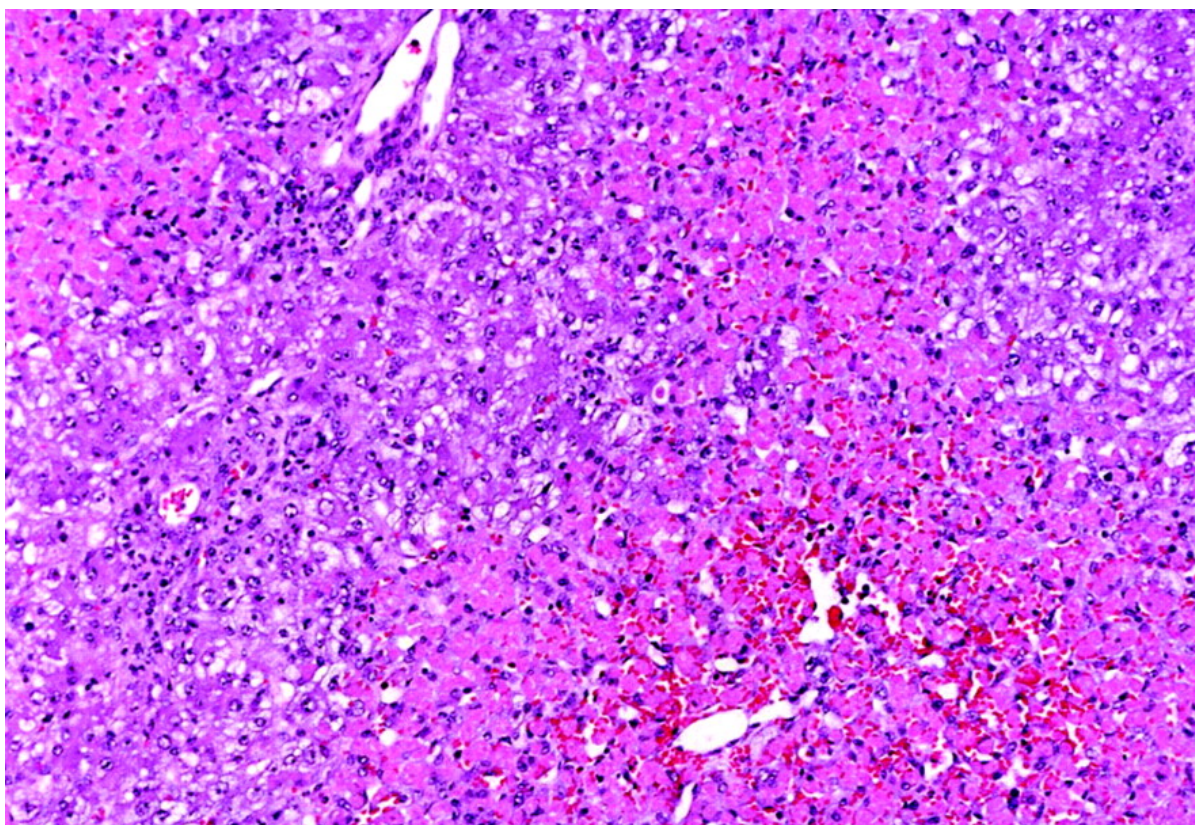


Рис 2.1.3 Массивные центролобулярные некрозы ткани печени. Сохранены перипоральные гепатоциты. Большое увеличение.

Хроническая печеночная недостаточность развивается вследствие наличия у больного хронического (длительного, протекающего более 6 месяцев, а чаще годы и десятилетия) заболевания печени.

Множество различных заболеваний - хронические вирусные гепатиты, алкогольная болезнь печени, лекарственные и токсические повреждения, заболевания обмена веществ - после длительно протекающих процессов повреждения и регенерации в финале приводят к одному состоянию - циррозу печени.

III

Цирроз печени.

Цирроз печени — это заболевание, развивающееся в финале множества хронических болезней печени, проявляющееся нарушением её гистологического строения с формированием регенеративных паренхиматозных узелков, окруженных дугами фиброза, приводящее к печеночной недостаточности и портальной гипертензии.

Развитие цирроза печени при различных патологиях проходит по-разному. Например, формирование цирроза при хронических вирусных гепатитах

начинается с процессов фиброгенеза в портальных трактах и постепенного распространения фиброза на паренхиму печени. При стеатогепатитах, наоборот, фиброзирование начинается с центра долек, а после распространяются к портальным трактам. В заболеваниях, сопровождающихся повреждением холангиол, главную роль в развитии цирроза играет застой желчи, которая накапливается в паренхиме печени. Более подробно эти процессы будут рассмотрены в соответствующих главах, посвящённых данным заболеваниям. В данной же главе речь пойдет о уже развившемся циррозе, завершившем любое из возможных заболеваний печени, о его клинических проявлениях и осложнениях, приводящих больного к смерти.

В независимости от того, что патогенез цирроза различен, после завершения процессов фиброгенеза и формирования цирроза печени, установить этиологию цирроза возможно только с учетом данных клиники, поскольку морфологические проявления различных видов цирроза часто сходны между собой.

Патогенетически цирроз печени любой этиологии является результатом трех процессов, протекающих параллельно:

1. Повреждения гепатоцитов, независимо от этиологии.
2. Процесса фиброзирования, активирующегося на тканевом и клеточном уровне повреждением клеток паренхимы.
3. Регенерации гепатоцитов с образованием неправильных “ложных” долек, в отличие от нормальных долек, обрамленных дугами фиброзной ткани.

Долгое время цирроз печени считался необратимым состоянием, однако, в последние годы описано всё больше случаев обратного развития цирроза, хотя эти случаи редки. Этот феномен описан у пациентов после излечения от хронического вирусного гепатита, а также после элиминации из печени железа у больных гемахроматозом.

Макроскопически поверхность цирротически измененной печени - мелкобугристая, в отличие от гладкой поверхности неизменного органа. Паренхима органа в значительной степени уплотнена за счет повышенного количества соединительной ткани, в то время как ткань неизмененного органа эластична. На разрезе паренхима циррозированной печени построена из множества узелков. Размеры этих регенераторных узелков стали основой для морфологической классификации цирроза печени, предложенной в 1977 году Anthony W.H.

Согласно этой классификации, цирроз печени делят на:

1. Микронодулярный.
2. Макронодулярный.
3. Смешанный.

При **микронодулярном циррозе**, измененная ткань печени состоит из регенераторных узелков большая часть которых имеют размер менее 3 мм. К циррозу такого типа приводят стеатогепатиты (алкогольный и неалкогольный), заболевания, сопровождающиеся обструкцией желчных протоков и нарушениями венозного оттока, а также гемахроматоз. Размеры печени при подобном циррозе часто не изменены или даже несколько увеличены. При микроскопическом исследовании в регенераторных узелках редко удается обнаружить портальные тракты или центральные вены.



Рис 3.3 Макроскопический вид печени при макронодулярном циррозе.

При **макронодулярном циррозе** печени большинство узелков имеют размер более 3 мм, причем размер значительно варьируется, а некоторые узелки имеют размер в несколько сантиметров. При микроскопическом исследовании узелки этого типа цирроза могут содержать портальные тракты и центральные вены, хотя их связь друг с другом архитектурно не поддерживается. К циррозу подобного типа приводят хронические вирусные гепатиты, болезнь Вильсона и аутоиммунный гепатит. Обычно печень при данном типе цирроза уменьшена в размерах.



Рис 3.4 Макроскопический вид печени при микронодулярном циррозе.

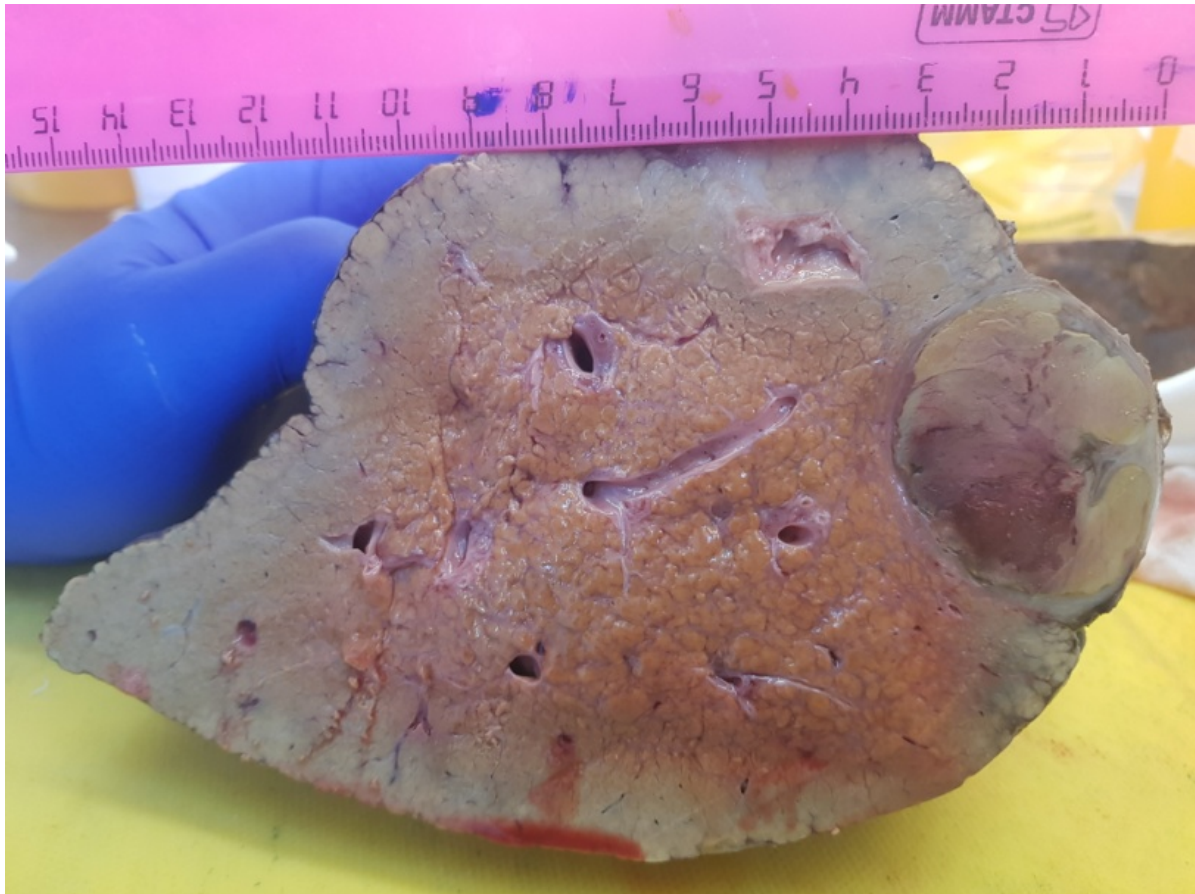


Рис 3.5 Макроскопический вид ткани печени при микронодулярном циррозе на разрезе.

При смешанном циррозе регенераторные узелки являются как микронодулярными, так и макронодулярными, примерно в равных пропорциях. Данный тип цирроза может быть плодом сочетанных патологий (вирусного гепатита и стеатогепатита), или развиваться со временем из микронодулярного цирроза.



Рис 3.5.1 Макроскопический вид ткани печени при смешанном микро-макронодулярном циррозе.



Рис 3.5.2 Макроскопический вид ткани печени при смешанном микро-макронодулярном циррозе на разрезе.

Микроскопически цирроз печени, как было указано выше, проявляется наличием множества “ложных долек” - структур, построенных из архитектурно неправильно расположенных гепатоцитов. Эти структуры окружены дугами соединительной ткани. В соединительнотканых септах часто определяется воспалительная инфильтрация, представленная лимфоцитами, а также пролиферация мелких холангиол. В “ложных дольках” часть гепатоцитов находятся в состоянии баллонной дегенерации или некротизированы. Часто определяется жировая инфильтрация гепатоцитов.

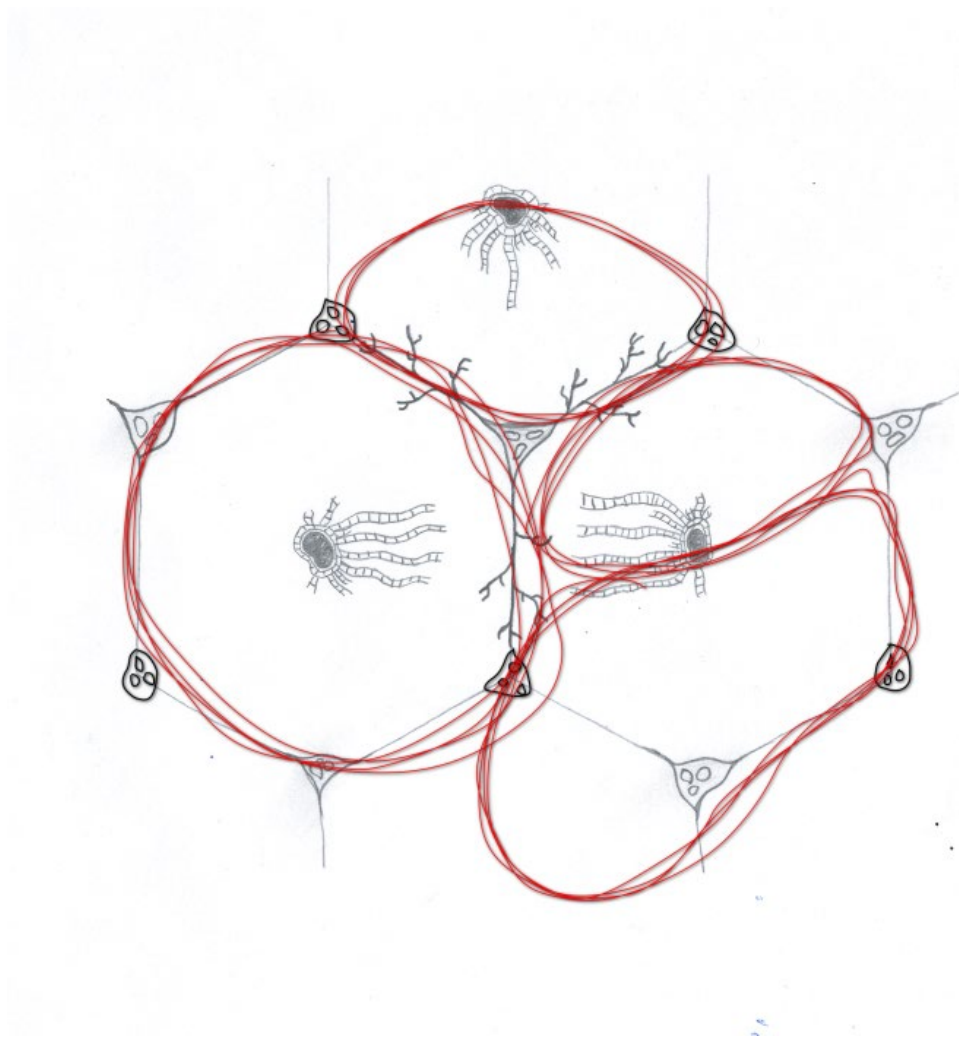


Рис 3.6.1 Схематичное изображение цирроза печени.

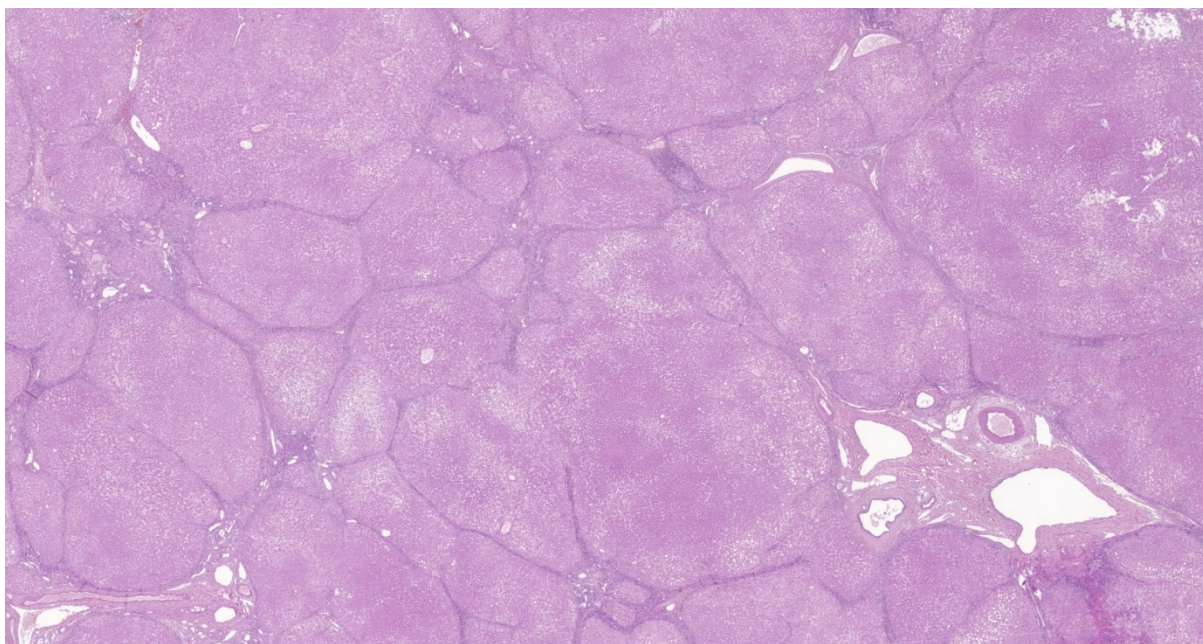
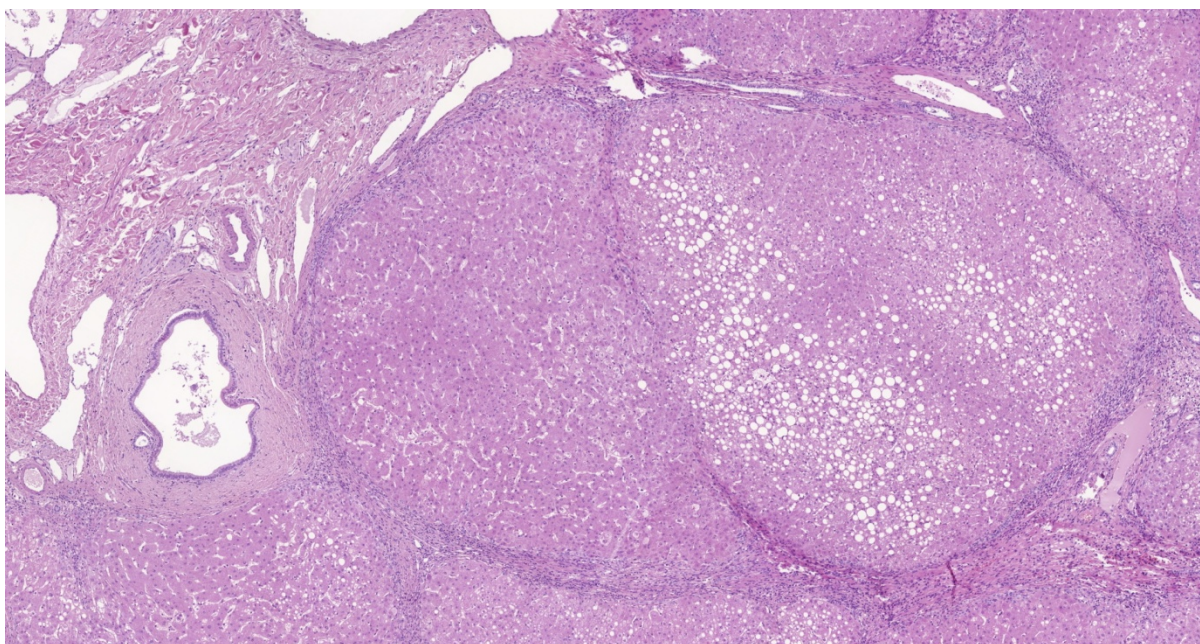


Рис 3.6,



Клинические проявления:

Клинический спектр проявлений цирроза печени варьируется от бессимптомной компенсированной фазы до тяжелой декомпенсации и печеночной недостаточности, приводящей к летальному исходу. Таким образом, цирроз печени можно разделить на клинические стадии, каждая из которых имеет различные проявления и прогноз.

Существует несколько клинических систем классификации цирроза печени. Одна из самых известных и употребляемых - классификация Чайлда — Пью (также Чайлда — Тюркотта — Пью; англ Child-Pugh, Child-Turcotte-Pugh). Эта система оценки основана на изменениях альбумина, билирубина, протромбинового времени или МНО, асцита и тяжести энцефалопатии. Каждому из этих пяти параметров присваиваются баллы. По сумме баллов определяют принадлежность цирроза к классу А, В или С. Ожидаемая продолжительность жизни у больных класса А составляет 15—20 лет. Класс В является показанием для рассмотрения вопроса о пересадке печени. У больных класса С ожидаемая продолжительность жизни достигает 1—3 года. На основании критериев Чайлда — Пью предложено оценивать необходимость в трансплантации печени: высокая необходимость у больных, относящихся к классу С, умеренная — у больных класса В и низкая — у больных класса А.

Шкала Чайлд-Пью

Показатель	Степень отклонения показателей от нормы, баллы		
	1	2	3
Асцит	Нет	Контролируемый	Резистентный
Энцефалопатия	Нет	Минимальная	Кома
Билирубин, мкмоль/л	< 34	34-51	➤ 51
Альбумин, г/л	➤ 35	28-35	< 28
Протромбин, с	< 4	4-6	> 6

А – 5-6 баллов (низкий операционный риск) – компенсированный цирроз
В – 7-9 баллов (средний операционный риск) – субкомпенсированный цирроз
С – 10-15 баллов (высокий операционный риск) – декомпенсированный цирроз

Табл 3.8.1

Осложнения цирроза являются частой причиной инвалидизации и смерти больных с хроническими заболеваниями печени. Основными клиническими признаками цирроза печени являются последствия портальной гипертензии и недостаточность её синтетической и детоксикационной функции.

Портальная гипертензия (гипертония) — это синдром повышенного давления в системе воротной вены, вызванного нарушением кровотока в портальных сосудах, печёночных венах и нижней полой вене. Нормальный уровень портального давления составляет 60-150 мм водного столба. При развитии портальной гипертензии оно возрастает до 300-400 мм и более.



Схема 3.8

По механизму возникновения портальную гипертензию делят на три вида:

1. **Внутрипеченочная ПГ** является наиболее частой, и возникает при циррозе печени. Механизм развития портальной гипертензии этого вида, заключается в нарушении нормального строения ткани печени. Первым препятствием току крови является разрастание плотной фиброзной ткани в паренхиме печени, разделяющее её на неправильные доли. Вспомним нормальное строение печеночной доли - сосуды синусоидного типа не имеют базальной мембраны, но в цирротически измененной печени они превращаются в капилляры с базальной мембраной, а далее накапливают по периферии сосуда волокна соединительной ткани. Эти волокна становятся вторым препятствием току крови. Затем, в порочно построенной ткани печени, формируются анастомозы между системой печеночной артерии и воротной вены. Артериальная кровь устремляется в систему воротной вены, что еще больше увеличивает давление в ней.

2. **Подпеченочная ПГ** - является результатом тромбоза воротной вены. Часто это острый процесс, обусловленный склонностью пациента к образованию тромбов. Этиология данного поражения может быть различной.
3. **Надпеченочная ПГ** - обусловлена тяжелой правожелудочковой сердечной недостаточностью, с последующим застоем по большому кругу кровообращения. Реже она наблюдается при обструкции печеночных вен, которые выносят кровь из печени в систему верхней поллой вены.

Портальная гипертензия приводит к образованию асцита, порто-кавальных анастомозов и спленомегалии.

Асцит — накопление в брюшной полости избыточного количества жидкости.

Патогенез асцита при циррозе, заключается в повышенном образовании лимфы в печени, достигающий порой 10-12 литров в сутки. Это происходит по причине замедления прохождения крови через орган. Отводящий лимфу от печени грудной лимфатический проток не справляется с увеличенным объемом, развивается лимфатическая гипертензия, поэтому происходит транссудация излишков лимфы через истонченные стенки расширенных подкапсульных лимфатических сосудов в брюшную полость. Транссудации способствует гипоальбуминемия, обусловленная недостаточностью синтетической функции печени, вызывающая снижение онкотического давления крови.

Застойная жидкость при асците может спонтанно воспалиться, что приведет к перитониту.

Портокавальные анастомозы.

Поскольку кровь не может пройти через циррозированную печень в том объеме, в котором она проходила через неизмененный орган, организм формирует “обходные пути” - сбрасывающие кровь из воротной вены в вены большого круга кровообращения. Происходит расширение имеющихся, а также образование новых анастомозов между воротной веной и большим кругом кровообращения. Новые анастомозы формируются из существующих между ними в норме небольших сосудистых сообщений.

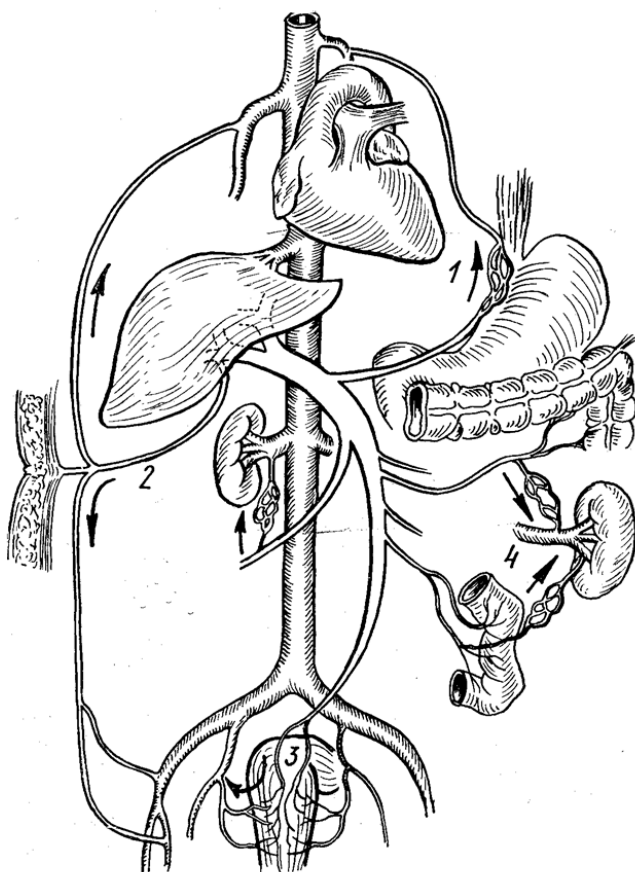


Схема 3.9 Портокавальные анастомозы:

1. Вены пищеводно-желудочного сочленения.
2. Вены брюшной стенки.
3. Геморроидальные вены.
4. Внутривнутрибрюшные вены.

Расширение и варикозные изменения вен пищеводно-желудочного соединения наблюдается у половины лиц, страдающих циррозом печени. Расширение полости вен сопровождается их истончением. Разрывы этих вен приводят к массивным кровотечениям, которые примерно в 30% случаев заканчиваются летальным исходом. В полости желудка, под воздействием соляной кислоты желудочного сока, гемоглобин окисляется, превращаясь в гематин. Из-за этого массы крови приобретают практически черный цвет, и становятся похожи на кофейную гущу, оставшуюся на дне чашки кофе. Клинически подобное кровотечение может проявиться рвотой “кофейной гущей”, либо кровь из желудка проходит в кишечник и обнаруживается в его полости при аутопсийном исследовании. Причиной смерти в таких случаях является геморрагический шок или острая постгеморрагическая анемия.

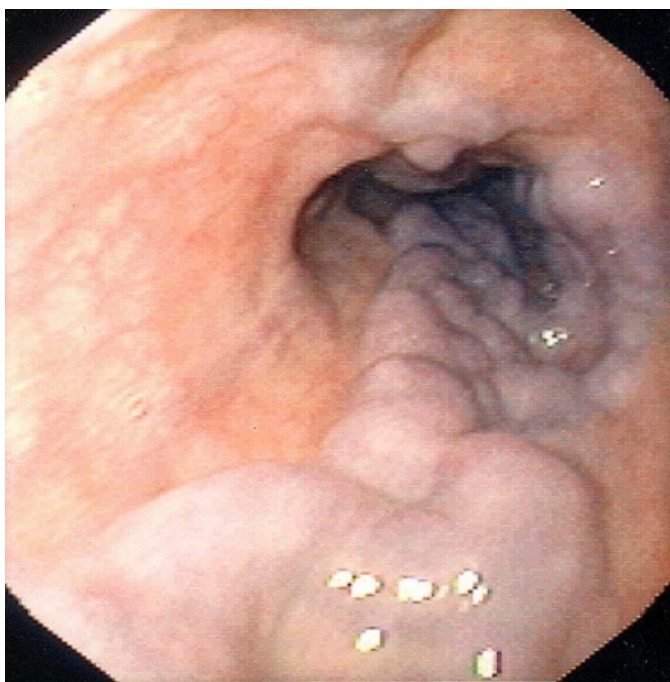


Рис 3.10 Варикозно расширенные вены пищевода, вид при эндоскопическом исследовании.

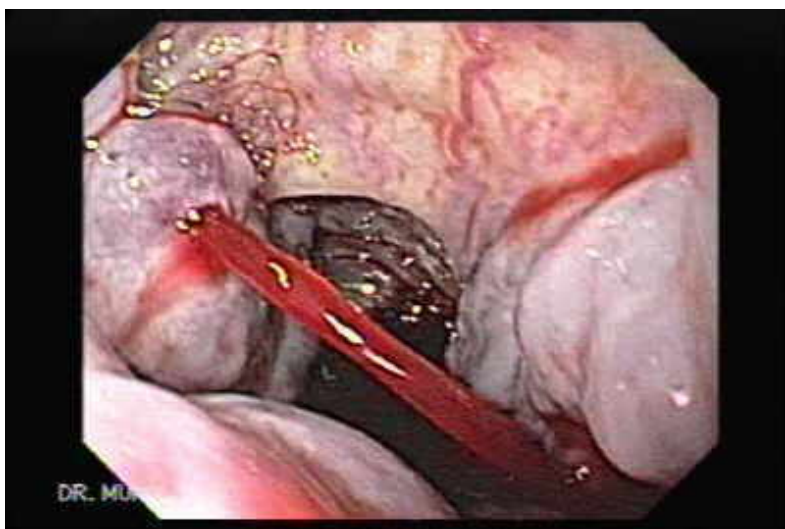


Рис 3.11 Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода.

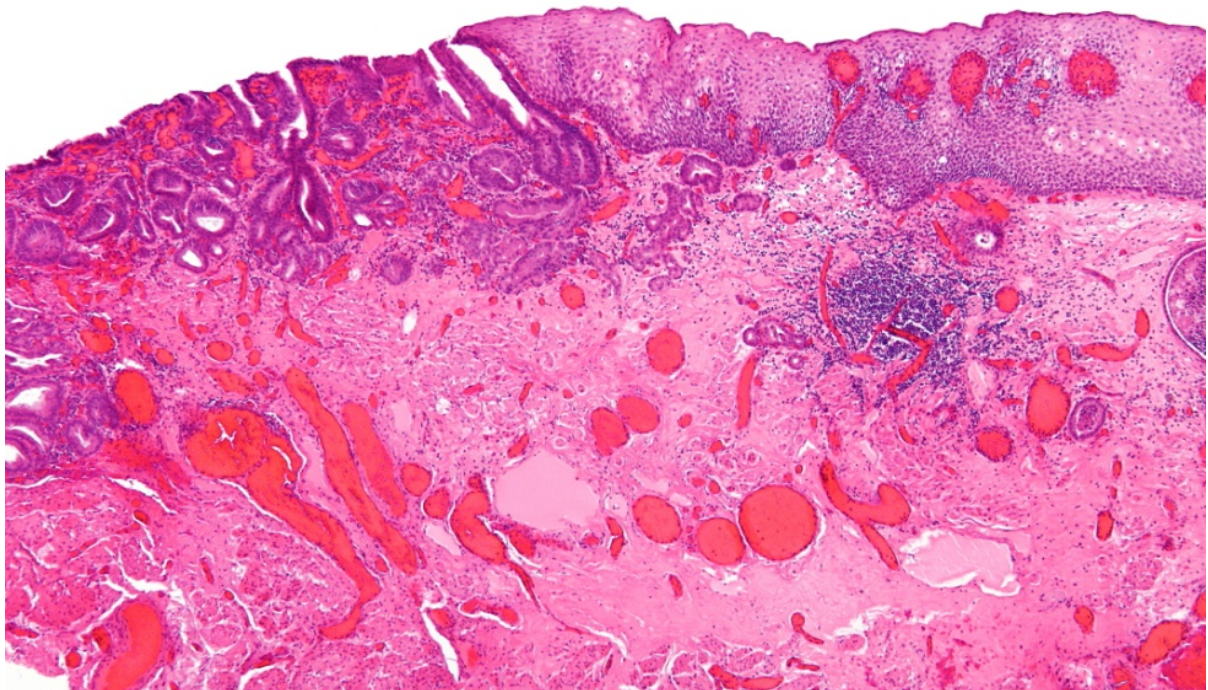


Рис 3.12 Варикозное расширение вен пищевода, микроскопическая картина.

Расширение подкожных вен брюшной стенки, также является частой находкой у больных циррозом печени. В клинике этот симптом называется “головой Медузы”, расширенные вены расходятся от пупка, вверх по брюшной стенке.

Рис 3.13 (найти голову медузы)

Спленомегалия - увеличение размеров селезенки.

Наблюдается вследствие длительного застоя крови в системе воротной вены, вызывающей также венозный застой в селезенке. Увеличение селезенки приводит к усилению её функций - гиперспленизму. Ускоренная элиминация форменных элементов крови - эритроцитов и тромбоцитов, приводит к развитию анемии и тромбоцитопении.



Рис 3.17 Спленомегалия.

Как было отмечено выше, цирроз печени приводит к развитию хронической печеночной недостаточности. Важнейшими осложнениями печеночной недостаточности (как хронической декомпенсированной, вызванной циррозом, так и острой, описанной ранее) являются:

1. Печеночная энцефалопатия.
2. Гепаторенальный синдром.
3. Гепатопульмонарный синдром.

Печеночная энцефалопатия.

Печеночная энцефалопатия – комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих в результате печеночной недостаточности и/или порто-системного шунтирования крови.

Это состояние обусловлено действием на центральную нервную систему повышенного количества токсических веществ, которые обычно выводятся здоровой печенью. Наиболее выраженное действие на ЦНС приписывается аммиаку. Аммиак является конечным продуктом

азотистого обмена. Он образуется в тканях путем окислительного дезаминирования аминокислот, а также в большом количестве в просвете толстого кишечника в результате гниения белков под воздействием ферментов бактерий. В норме аммиак обезвреживается в печени, путем превращения его в мочевины и дальнейшего выведения её почками. При нарушении функции печени - аммиак накапливается в крови. Попадая в клетку, аммиак вызывает внутриклеточный алкалоз, это приводит к повреждению внутриклеточных белков и нарушению их функций, в частности нарушению активности ферментов. Это сопровождается снижением обменной мощности цикла Кребса, а следовательно, нарушением образования АТФ. В результате в нейронах ингибируются энергозависимые процессы, прежде всего активный мембранный транспорт, что приводит к нарушению процессов реполяризации и поддержания потенциала покоя, а, следовательно, нарушению таких свойств нервной ткани как возбудимость и проводимость.

Клинически печеночная энцефалопатия проявляется разнообразными неврологическими симптомами и расстройствами сознания, от едва уловимых нарушений поведения до выраженной спутанности сознания и ступора, глубокой комы и смерти. Энцефалопатия обратима, если удастся улучшить функцию печени.

Морфологические изменения при печеночной энцефалопатии неспецифичны, проявляются отеком вещества головного мозга и набуханием астроцитов.

Патогенез печеночной энцефалопатии

Нарушение функции печени приводит к увеличению в крови уровня токсических веществ, в частности - аммиака.

Попадая в клетку аммиак вызывает внутриклеточный алкалоз и повреждение внутриклеточных белков.

Нарушение работы внутриклеточных ферментов. Нарушение цикла Кребса.

Снижение образования АТФ. Депрессия энергозависимых процессов активного мембранного транспорта.

Нарушение процессов реполяризации и поддержания потенциала покоя нервных клеток. Нарушение возбудимости и проводимости нервной ткани.

Гепаторенальный синдром.

Гепаторенальный синдром возникает у пациентов с прогрессирующей печеночной недостаточностью и тяжелой портальной гипертензией. Клинически он проявляется нарастающей почечной недостаточностью на фоне имеющейся печеночной недостаточности - повышением креатинина и мочевины в крови, олиго- или анурей. Это состояние является "функциональной" почечной недостаточностью, поскольку при исследовании тканей почки не наблюдается никаких патологических изменений.

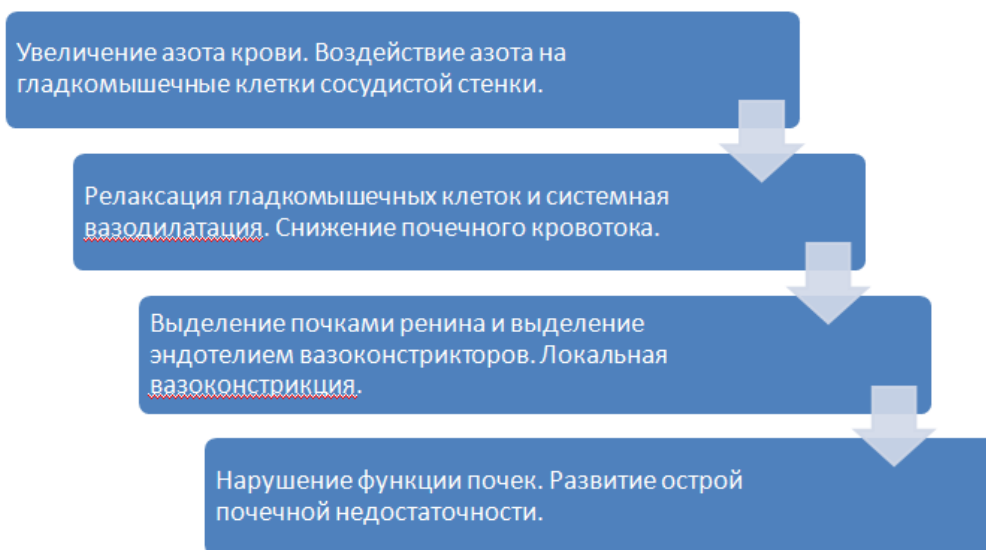
Патогенетический процесс, приводящий к развитию гепаторенального синдрома, начинается с системной вазодилатации - расширению множества мелких артериол внутренних органов и тканей. Одна из причин вазодилатации - повышенное количество в крови азотистых оснований, воздействующих на гладкомышечные клетки и вызывающих их релаксацию. Диффузное расширение сосудов приводит к депонированию крови в артериальном русле и снижению почечного кровотока. Почки крайне чувствительны к снижению кровотока, при его недостаточности они пытаются восполнить кровоток выделяя ренин и

приводя к локальной внутрипочечной вазоконстрикции (сосудистому спазму). Этот спазм, в условиях общей недостаточности кровотока, приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации, а следовательно - к почечной недостаточности. Нарушение выделительной способности почек приводит к увеличению уровня мочевины и креатинина в крови. В высоких концентрациях эти соединения действуют на организм как токсины, вызывают повреждения внутренних органов и приводят к отеку головного мозга, часто являющемуся непосредственной причиной смерти при гепаторенальном синдроме.

Как уже отмечалось ранее гепаторенальный синдром не имеет какой-либо специфической морфологии.

Это состояние является крайне летальным, терапией выбора является пересадка печени.

Патогенез гепаторенального синдрома



Гепатопульмональный синдром.

Гепатопульмональный синдром (ГПС) — это нарушение газообмена, характеризующееся выраженной артериальной гипоксемией у пациентов с циррозом печени или портальной гипертензией. Это состояние развивается у 10-20% больных циррозом печени. Патофизиологически ГПС обусловлен внутрилегочной дилатацией сосудов, обусловленной главным образом оксидом азота, вырабатываемым в легких в большом

количестве и являющимся вазодилататором. Застой крови приводит к снижению её насыщения кислородом. Клинически ГПС проявляется прогрессирующей одышкой, характерно также появления одышки при переходе из горизонтального положения в вертикальное. Единственным эффективным методом лечения является трансплантация печени.

Патогенез гепатопульмонарного синдрома

Увеличение азота крови. Воздействие азота на гладкомышечные клетки сосудистой стенки.

Релаксация гладкомышечных клеток и системная вазодилатация. Снижение легочного кровотока.

Снижение насыщения крови кислородом.

Гипоксия.

Одним из грозных осложнений цирроза печени является развитие **гепатоцеллюлярной карциномы** (будет рассмотрена в главе - опухолевые поражения).

Вирусные гепатиты (ВГ).

Термин ВГ классически используется для описания печеночных поражений, вызванных гепатотропными вирусами от А до G, преимущественно и главным образом поражающими печень. Однако гепатит может быть также вызван и негепатотропными вирусами и являться частью системного заболевания. К негепатотропным вирусам, вызывающим гепатиты, относятся вирусы геморрагических лихорадок (желтая лихорадка, лихорадка денге), а также вирусы, вызывающие оппортунистические заболевания у лиц с ослабленным иммунитетом (такие как цитомегаловирус и аденовирус).

Известные вирусы гепатита - очень различны, имеют разные способы передачи, воздействуют на разные популяции и приводят к различным последствиям для здоровья.

Вирусы гепатита А и Е имеют фекально-оральный механизм передачи. Вирус гепатита А - относится к роду *Heparnavirus*, семейства *Picornaviridae*, содержит одну цепь РНК. Белеют прежде всего дети и подростки. Острый гепатит, вызванный вирусом гепатита А известен также как болезнь Боткина. Вирус гепатита Е - неклассифицированный вирус, геном представлен одноцепочечной РНК.

Заражение вирусами гепатитов С, В, D происходит парентеральным путем, возможен половой и вертикальный (от матери к плоду) пути передачи. Вирус гепатита В - относится к семейству *Hepadnaviridae* (ДНК-содержащий гепатотропный вирус). Вирус гепатита D - пока не классифицирован, единственный известный вирус, геном которой имеет кольцевую одноцепочечную РНК. Является дефектным вирусом, неспособным к самостоятельному размножению. Для самовоспроизведения ему необходим вирус-хелпер, которым является вирус гепатита В. Клинически суперинфекция гепатита В и D протекает более тяжело, чем гепатит В без D гепатита.

Вирус гепатита С - относится к семейству *Flaviviridae*, роду *Heparnavirus*, геном представлен одноцепочечной РНК. Известно до 14 геновариантов и более 50 подтипов вируса гепатита С. Генговариант вируса определяет клиническое течение инфекции, переход её в клиническую форму, возможность развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

По данным ВОЗ от вирусных гепатитов в мире ежегодно умирает примерно 1,4 миллиона человек. Это число сравнимо с жертвами ВИЧ и туберкулеза. Лишь небольшое число смертей вызвано острой инфекцией, большую же часть вызывают осложнения, связанные с хронической персистенцией гепатита, такие как цирроз и рак печени. Примерно 47% от общего числа умерших составляют жертвы вируса гепатита В, 48% - вируса гепатита С, остальные - вируса гепатита А и Е. Примерно 250 млн человек во всем мире заражены гепатитом В, 130-150 млн – гепатитом С.

Вирусный гепатит может иметь острое (меньше 6 месяцев) или хроническое течение (более 6 месяцев). Первичное инфицирование гепатотропными вирусами приводит к развитию острого гепатита. Большинство острых гепатитов протекают субклинически, но в меньшинстве имеют фульминантный характер течения, вызывает массивные некрозы ткани печени и приводит к острой печеночной недостаточности. Острый вирусный гепатит А - вызывает острую печеночную недостаточность примерно в 1 % случаев; острый вирусный гепатит В - в 2% случаев; вирусный гепатит Е в общей группе больных - в 0,1-4,0% , однако, у беременных женщин - в 30% случаев; при остром вирусном гепатите С острая печеночная недостаточность развивается редко, у пожилых или ослабленных больных - до 0,5%.

Острый гепатит А и Е заканчивается полной элиминацией вируса, хронизации инфекции - не наблюдается. Острый гепатит В у взрослых заканчивается элиминацией вируса более чем в 90% случаев, в то время как у детей, наоборот, в 80-90% случаев наблюдается переход заболевания в хроническую форму. Более 50% всех пациентов, перенесших острый вирусный гепатит С, не могут избавиться от вируса в течение 6 месяцев, что приводит к хронической инфекции. Хронические формы гепатитов протекают с различной степенью активности и, как отмечено ранее, могут привести к циррозу печени и развитию гепатоцеллюлярной карциномы.

Лабораторные показатели:

1. Методом ПЦР обнаруживают ДНК или РНК вируса. Этот метод считается “золотым стандартом” в диагностике.
2. Иммунологическим методом определяют наличие антител (иммуноглобулинов) к гепатитам, или частицы антигенов.
3. Показатели цитолиза (повреждения) гепатоцитов.

Аспартатаминотрансфераза (АсТ) и аланинаминотрансфераза (АлТ) сыворотки крови - являются показателями повреждения гепатоцитов.

АСТ и АЛТ являются внутриклеточными ферментами, расположенными в цитозоли клетки. Кроме того, имеется особая разновидность АСТ, располагающаяся в митохондриях. АСТ присутствует в большой концентрации в ткани печени, сердечной и скелетной мышечной ткани, далее, в порядке убывания – в ткани почек, головного мозга, поджелудочной железы, легких, лейкоцитах и эритроцитах. Концентрация АЛТ присутствует в самой высокой концентрации в клетках печени. В сыворотке крови обе аминотрансферазы присутствуют в небольшой концентрации. Повышение сывороточных значений АЛТ и АСТ связано с повреждением или разрушением тканей, богатых аминотрансферазами, или к изменению проницаемости клеточных мембран, что позволяет АЛТ и АСТ выйти из тканей в сыворотку крови. Катаболизм трансаминаз происходит в клетках ретикулоэндотелиальной системы.

Увеличение уровня аминотрансфераз в сыворотке крови является неспецифическим маркером повреждения гепатоцитов, то есть наблюдается при заболеваниях совершенно различной этиологии: острых и хронических вирусных гепатитах, бактериальных инфекциях, токсических повреждениях и опухолях, гипоксическом повреждении при сердечной недостаточности. Уровень АЛТ обычно несколько выше уровня АСТ, исключение составляет соотношение АСТ/АЛТ, превышающее 2, крайне характерное для алкогольной болезни печени.

Хотя аминотрансферазы считаются чувствительными маркерами повреждения гепатоцитов, увеличение их уровня может наблюдаться также при непеченочных патологиях, таких как гемолиз, рабдомиолиз, мышечные дистрофии, нервная анорексия, острый инфаркт миокарда, инфаркт кишечника и целиакия. Может наблюдаться увеличение трансаминаз после тяжелой физической нагрузки.

Макроскопическая картина.

При всех типах острого вирусного гепатита, независимо от этиологического агента макроскопические изменения печени одинаковы. В большинстве случаев печень однородно увеличена и переполнена кровью. Поверхность разреза красновато-коричневая, за исключением случаев сопровождающихся холестазом, когда можно увидеть пятна от коричневого до зеленого цвета. В тяжелых случаях, сопровождающихся субмассивным некрозом, обнаруживаются очаги западения ткани печени, вызванные коллапсом паренхимы. Эта картина напоминает описанную ранее при токсических повреждениях печени.



Рис 4.1

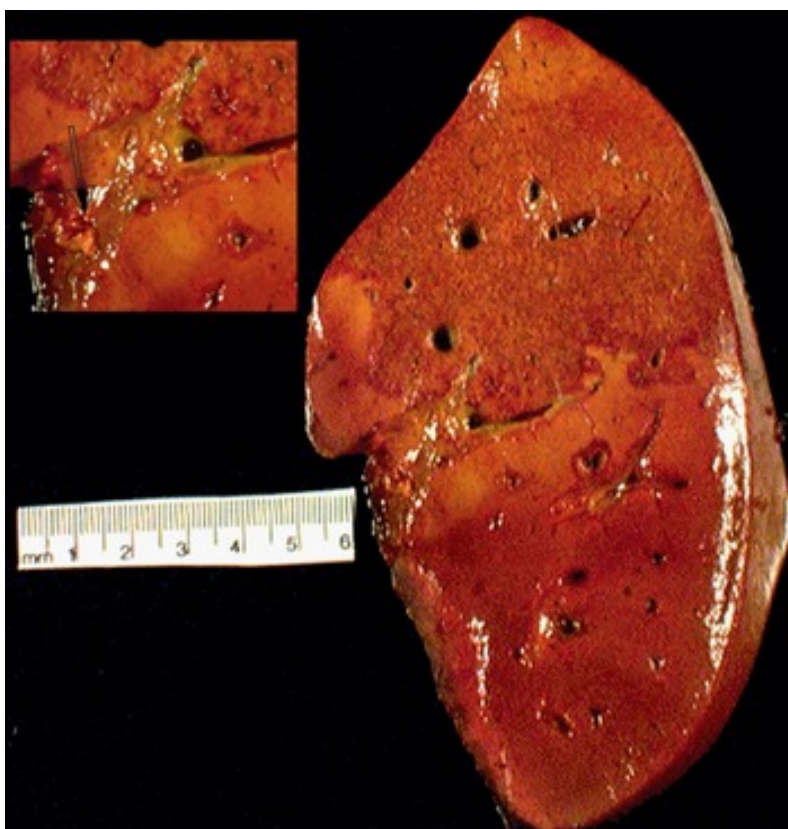


Рис 4.3

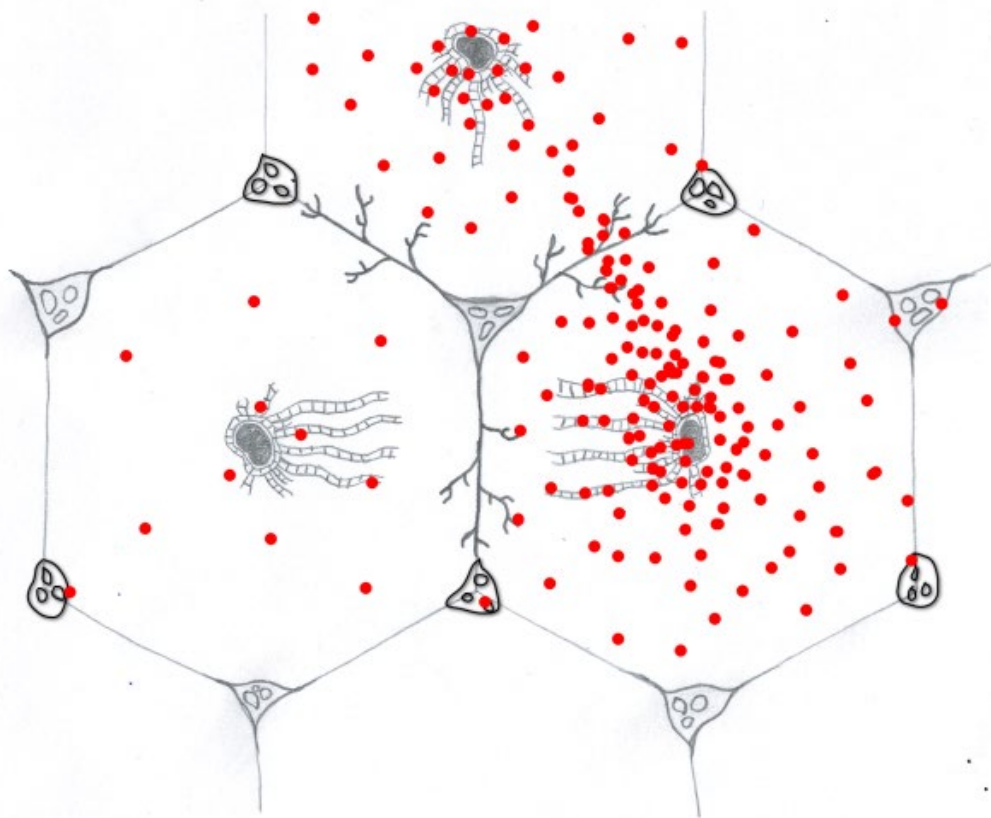
Хронический вирусный гепатит, не осложненный циррозом печени, не имеет специфической макроскопической картины. Размеры печени могут быть умеренно увеличены, а со временем, при нарастании фиброза, ткань

уплотняется. В финале заболевания может развиваться микронодулярный цирроз печени.

Микроскопическая картина.

Микроскопическая картина при острых и хронических гепатитах - различна.

Морфологические изменения при остром вирусном гепатите (ОВГ).



Главными морфологическими изменениями при остром вирусном гепатите является повреждение внутридольковых гепатоцитов II и III зоны печеночного ацинуса. Повсеместно обнаруживаются многочисленные “баллонизированные” гепатоциты, которые представляют собой группы увеличенных клеток, с обильной светлой вакуолизированной цитоплазмой. Имеются разрушенные гепатоциты. Небольшие очаги воспаления, состоящие в основном из лимфоцитов и макрофагов, видны вокруг поврежденных гепатоцитов. Другой паттерн повреждения гепатоцитов - апоптоз. Апоптотические тела также были названы ацидофильными тельцами, или тельцами Каунсильмена. Воспаление в

портальных трактах при остром гепатите обычно слабое, перипортальные гепатоциты I зоны - не поражены. Портальный фиброз не является признаком острого гепатита.

Интенсивность воспалительного процесса может быть разной. При легком течении ОВГ определяются рассеянные некрозы единичных гепатоцитов или некрозы небольших групп гепатоцитов. Такие повреждения не приводят к выраженным изменениям гистологического строения органа, поскольку, после элиминации возбудителя, происходит немедленная регенерация ткани, путем деления соседних гепатоцитов.

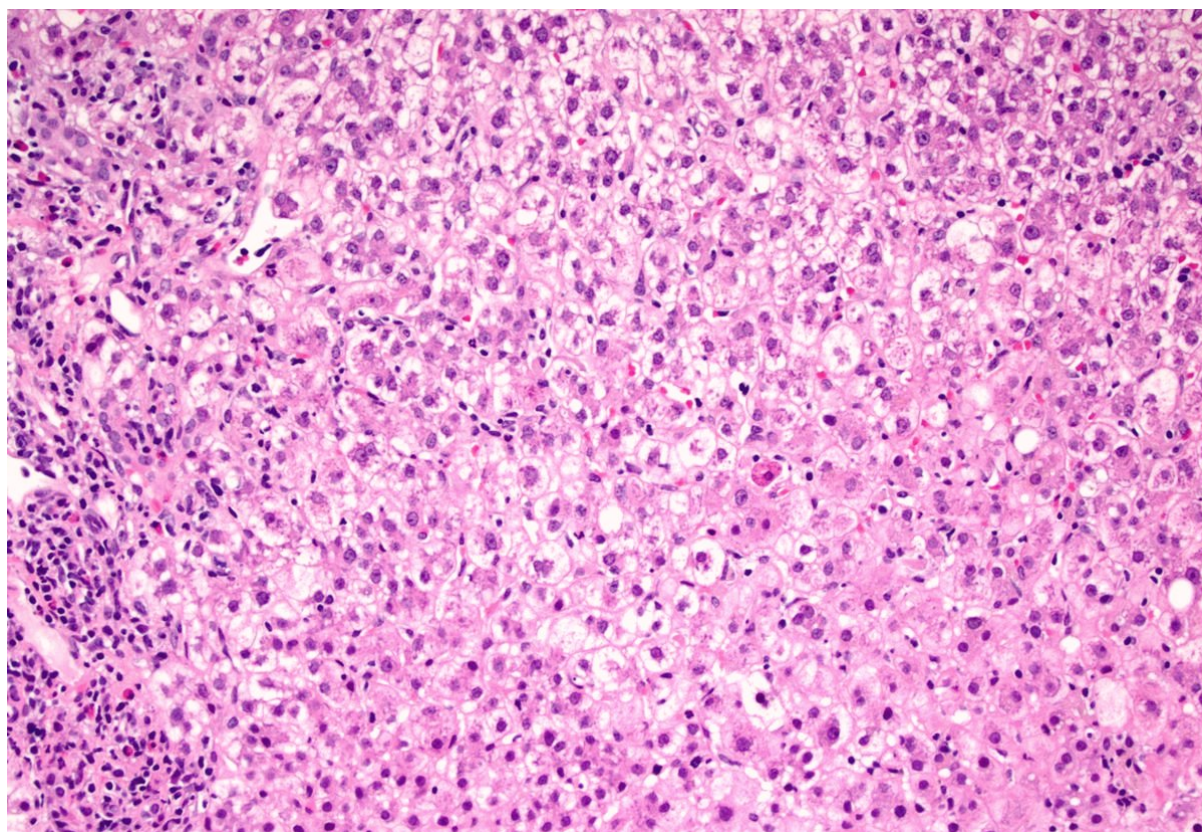


Рис 4.11 Острый вирусный гепатит. Большое количество гепатоцитов в состоянии баллонизации. Выраженная воспалительная внутридольковая инфильтрация. Апоптоз и некрозы гепатоцитов.

В тяжелых случаях наблюдаются зональные некрозы гепатоцитов - то есть погибают гепатоциты всей III зоны, могут также формироваться “сосудистые мостики” — это сливные некрозы, соединяющие между собой две соседние центральные вены, или центральные вены с портальными трактами. Дольковые некрозы характеризуются гибелью гепатоцитов целой дольки печени, или группы долек. После некроза и распада гепатоциты элиминируются гистиоцитами, строма дольки спадается, на этом месте формируются очаги рубцового фиброза. При

поражениях такого объема печень проходит длительный и сложный этап регенерации.

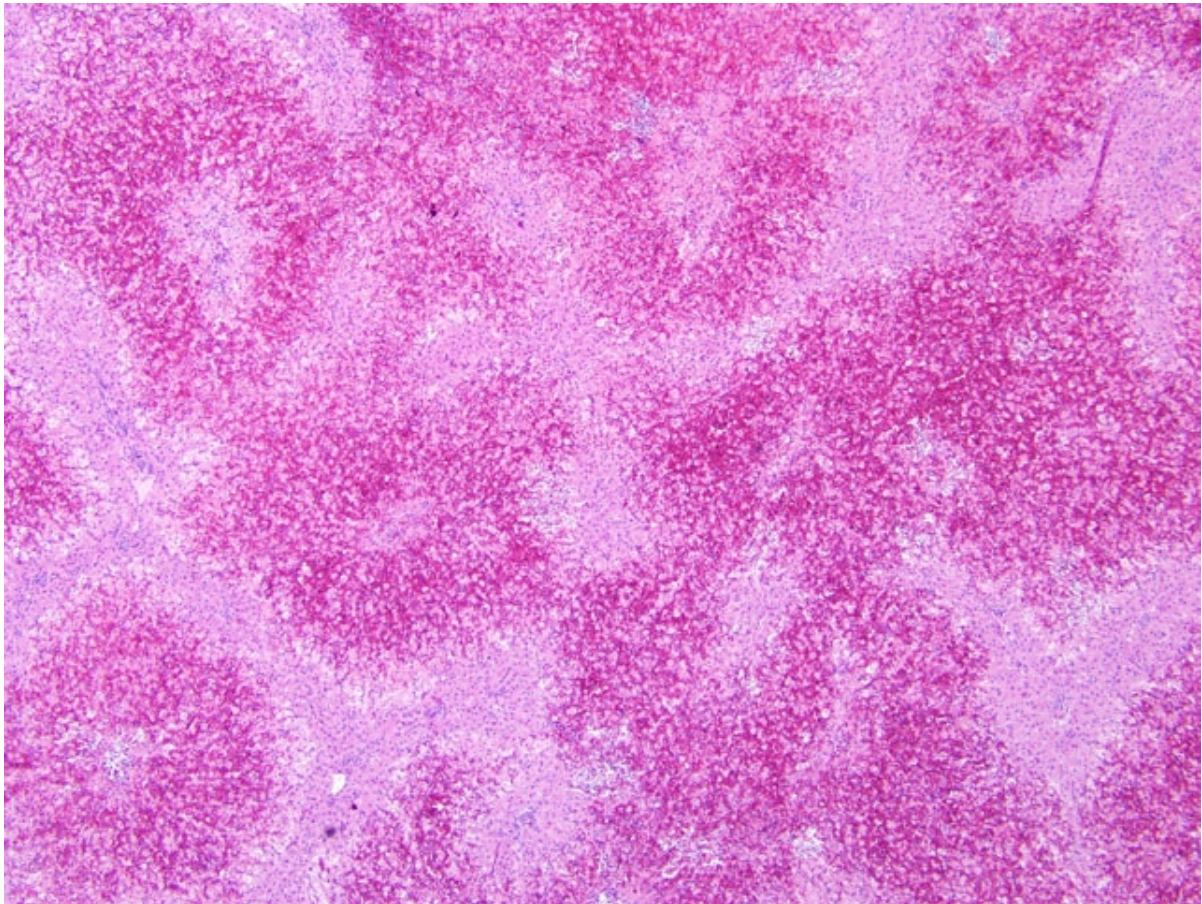


Рис 4.12 Массивные некрозы гепатоцитов 3 зоны.

В редких случаях некроз может быть еще более обширным, обычно это наблюдается при “фульминантном” течении гепатита. Это состояние, характеризуется быстрым развитием острой печеночной недостаточности через короткое время после начала острого гепатита. У пациентов с подобным течением гепатита высока вероятность летального исхода, а у выживших часто развивается постнекротический цирроз печени.

Морфологические изменения при хроническом вирусном гепатите (ХГВ).

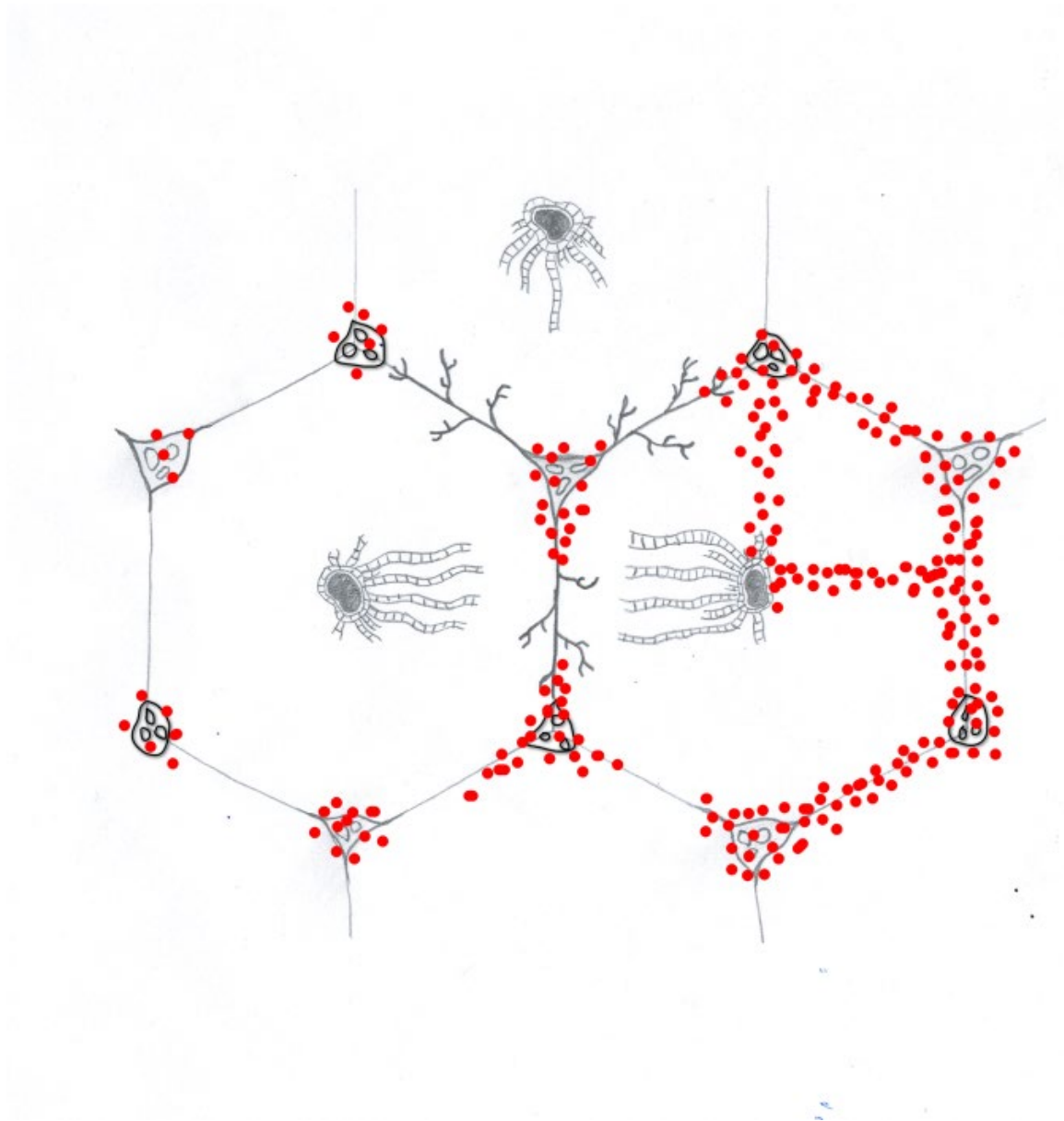


Рис 4.5 Схема повреждения печеночной дольки при хронических вирусных гепатитах.

Любой хронический вирусный гепатит, независимо от этиологии, неуклонно прогрессирует к циррозу печени, однако скорость этой прогрессии широко варьирует, начиная от пациентов, у которых цирроз развивается быстро, и заканчивая теми, у кого он не разовьется никогда. Так и гистологические изменения, наблюдаемые в биопсиях печени у больных гепатитом, варьирует от весьма выраженных до незначительных. Течение болезни зависит от множества факторов, главными из которых являются особенности вирусного агента, вызвавшего гепатит, и особенности организма больного. Прогнозирование скорости прогрессирования фиброза и выявление пациентов, которые будут иметь неблагоприятный исход, остается фундаментальной целью ведения

хронического гепатита. Это необходимо для оптимизации терапии. Исследование биопсии печени - чувствительный метод оценки её состояния. Патоморфологическое исследование позволяет определить активность воспалительного процесса и стадию фибротических изменений.

Наиболее важной находкой при патоморфологическом исследовании биоптата печени больного ХВГ является **воспалительная инфильтрация портальных трактов**. Воспалительный инфильтрат представлен главным образом лимфоцитами, с небольшой примесью плазматических клеток и макрофагов. Внутридольковые повреждения гепатоцитов (“баллонизация” и апоптоз) могут быть выражены, но уступают таковым, наблюдаемым при ОВГ.

Легкие формы ХВГ проявляются невыраженной лимфоидной инфильтрацией портальных трактов без распространения воспаления на паренхиму печени. Хронический гепатит с признаками гистологической активности проявляется более выраженным воспалением и переходом воспалительной инфильтрации из портальных трактов на гепатоциты первой зоны печеночного ацинуса — это явление называется **ступенчатыми некрозами**. При тяжелых гепатитах с выраженной активностью воспалительного процесса, инфильтрат распространяется на паренхиму через все зоны ацинуса и формирует длинные тяжи воспаления соединяющие между собой портальные тракты и центральные вены. Это явление получило название **мостовидных некрозов**.

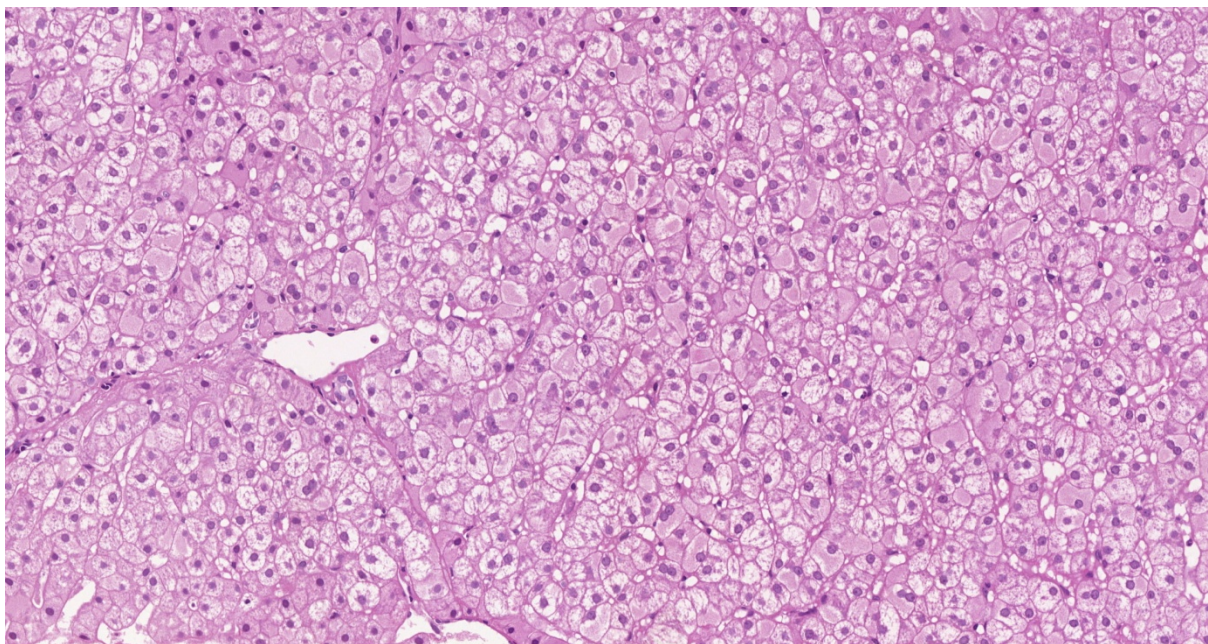


Рис 4.6 Хронический вирусный гепатит В. Окраска Г-Э. Показан портальный тракт, в котором отсутствует воспаление.

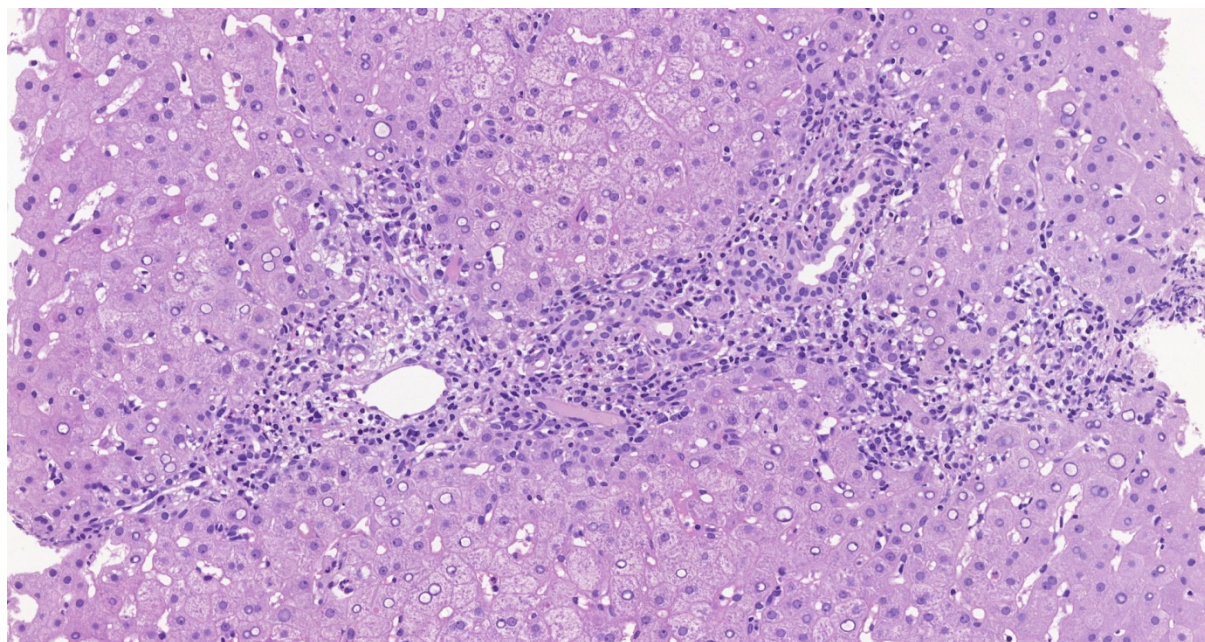


Рис 4.7 Хронический вирусный гепатит С. Окраска Г-Э. Показан портальный тракт с умеренной воспалительной инфильтрацией, переходом воспаления на гепатоциты, формированием ступенчатых некрозов. Имеются гепатоциты в состоянии баллонизации.

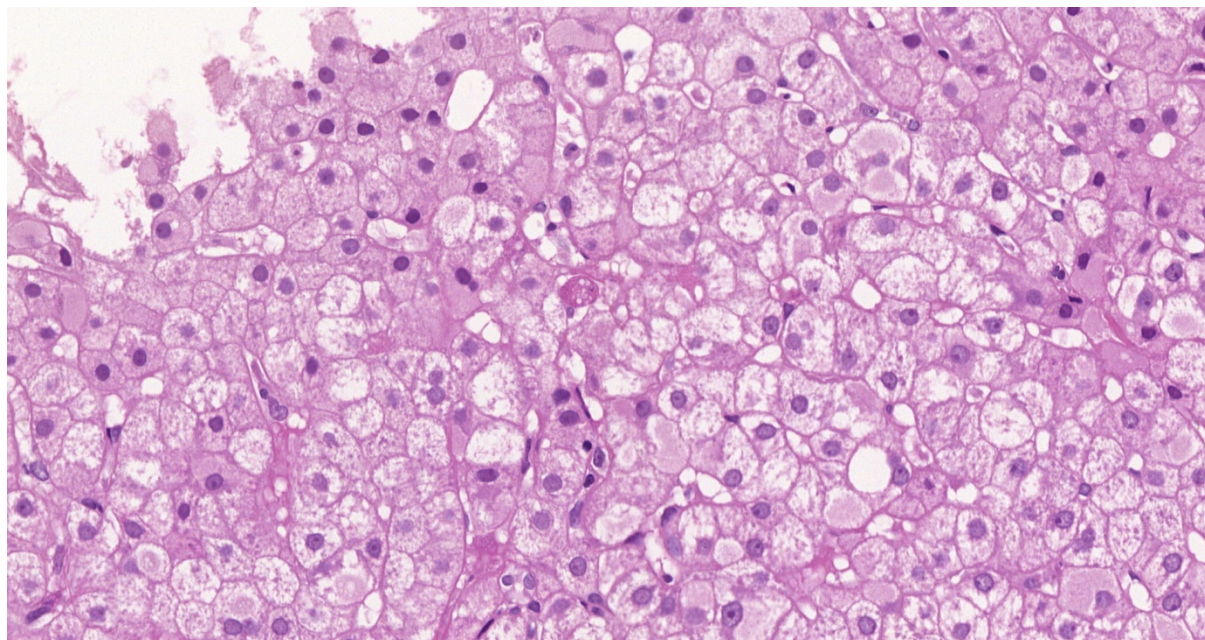


Рис 4.8 Вирусный гепатит В. Тельце Каунсильмена. Окраска: Г-Э.

Некоторые хронические гепатиты имеют специфические морфологические проявления. Для ХВГ-С характерен стеатоз. Для ХВГ-В характерно наличие “матово-стекловидных” гепатоцитов — это клетки с обильной,

мелко-гранулированной, слегка эозинофильной цитоплазмой. Их появление является результатом накопления HBsAg в расширенных цистернах эндоплазматической сети гепатоцита. На периферии цитоплазмы виден четкий ореол, отделяющий ее от клеточной мембраны, которая кажется утолщенной. Ядро часто смещается к периферии клетки.

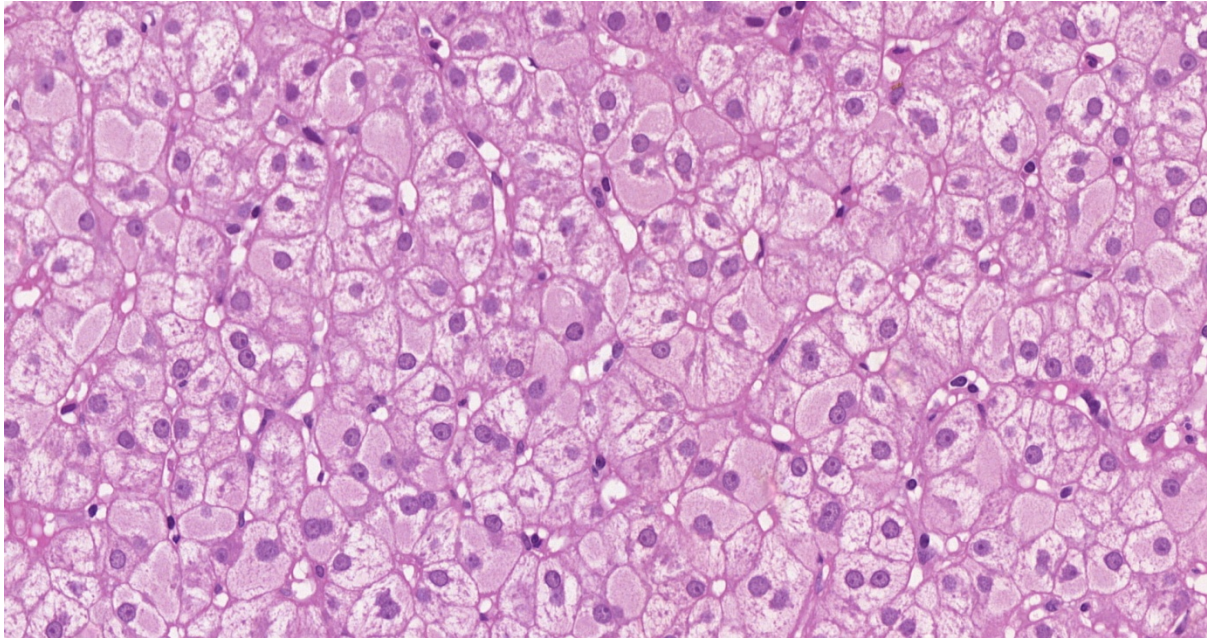


Рис 4.9 Хронический вирусный гепатит В. «Матово-стекловидные» гепатоциты. Окраска: Г-Э

Вторым цитологическим изменением, которое считается характерным для хронической HBV-инфекции, является наличие в гепатоцитах “отшлифованных” ядер, которые представляют собой бледные эозинофильные, очень мелко гранулированные ядра. Это обусловлено накоплением большого количества антигена гепатита В (HBsAg) и поэтому наблюдается в случаях активной репликации вируса.

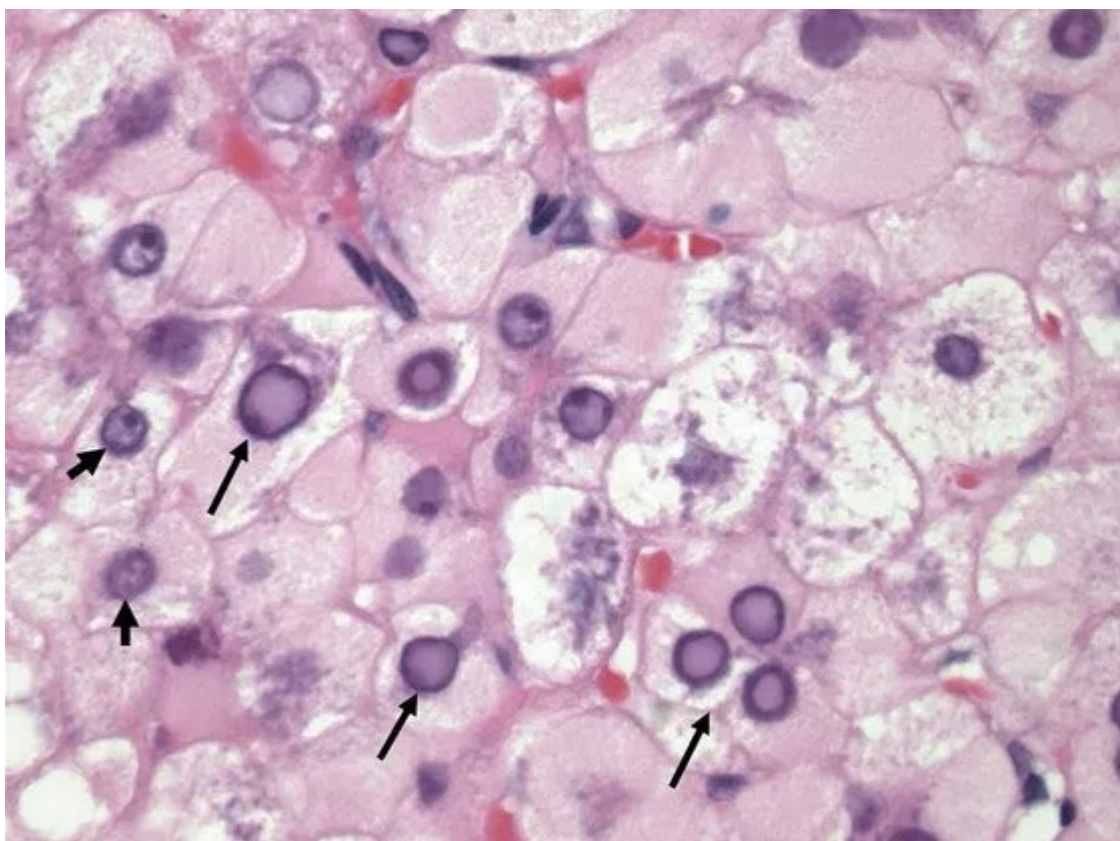


Рис 4.9.1 Хронический вирусный гепатит В. «Отшлифованные» ядра. Окраска: Г-Э

Со временем хроническое повреждение печени приводит к формированию фиброза. Фиброз начинается с образования соединительнотканых септ (или мостиков), направляющихся от портальных трактов к соседним трактам (порто-портальные септы) или центральным венам (порто-центральные септы), вслед за предшествующим воспалением. После эти септы замыкаются между собой и окружают паренхиму печени, формируя ложную дольку. Продолжающееся воспаление приводит к утолщению и уплотнению септ, развивается цирроз печени.

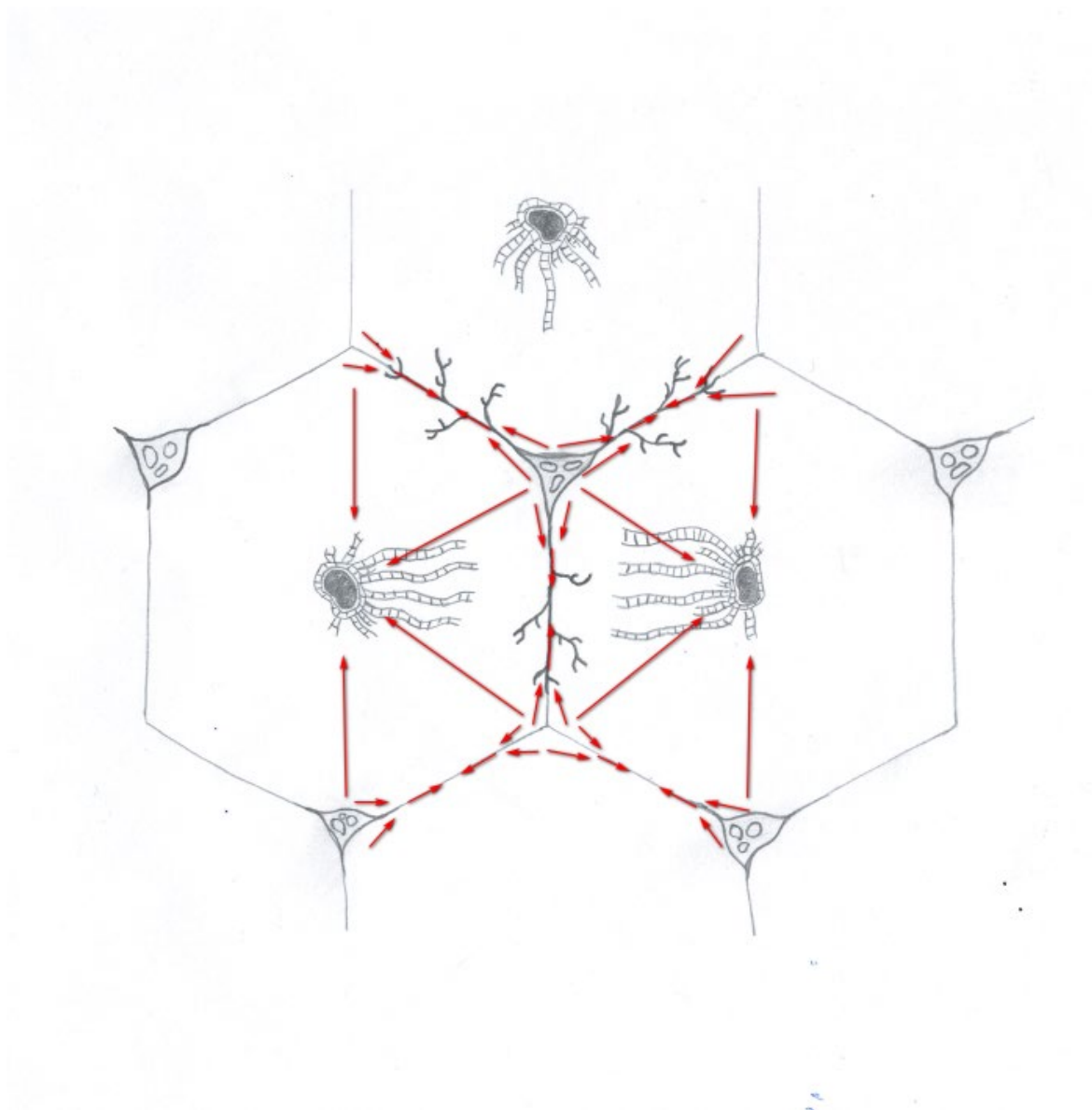


Рис 3.1 Схема развития цирроза при хроническом вирусном гепатите.

Сравнение микроскопических изменений при остром и хроническом гепатите.

Признаки	ОВГ	ХВГ
Внутридольковое повреждение гепатоцитов (II и III зоны печеночного ацинуса).	Выраженное.	Отсутствует или невыраженное.
Портальное и перипортальное воспаление (I зоны печеночного ацинуса).	Отсутствует или невыраженное.	Выраженное.

Портальный фиброз.	Не бывает.	Часто.
Цирроз.	Макронодулярный, развивается только после массивного некроза.	Микронодулярный.

Аутоиммунный гепатит.

Аутоиммунный гепатит (АИГ) — это прогрессирующий хронический гепатит аутоиммунной этиологии.

Патогенез заболевания изучен не до конца. Как и любой аутоиммунный процесс он заключается в потере толерантности иммунитета к антигенам печеночной ткани. Обнаружено как прямое цитотоксическое действие Т-лимфоцитов на ткань печени, так и иммунно-опосредованные повреждения обусловленные действием антител. Аутоантитела могут вырабатываться на различные мишени, расположенные в ткани печени. В зависимости от типа антител АИГ подразделяется на клинические типы, имеющие некоторые особенности клинического течения. Выявлены гены, носители которых часто подвержены АИГ. Также, доказательством аутоиммунной этиологии заболевания служит наличие хорошего ответа на иммуносупрессивную терапию, наблюдающийся у 90% больных. При отсутствии лечения цирроз обычно развивается очень быстро, в течение одного или двух лет.

АИГ — это априори хроническое заболевание, но у пациентов может наблюдаться обострение воспалительного процесса, клинически проявляющиеся в виде острого или даже фульминантного гепатита. Такие обострения имитируют острый вирусный или токсический гепатит и требуют их исключения. Примерно у 50% пациентов страдающих АИГ имеются другие аутоиммунные заболевания (артрит, тиреоидит или васкулит). Описан также “синдром перекреста” - когда больной с АИГ имеет второе аутоиммунно-опосредованное заболевание печени: первичный склерозирующий холангит или первичный билиарный цирроз.

Лабораторные показатели:

1. Повышение трансаминаз. Их уровень зависит от активности процесса.
2. В сыворотке крови обнаруживаются различные аутоантитела, в том числе антигладкомышечные антитела, антинуклеарные антитела и/или антипеченочные микросомальные антитела, отражающие аутоиммунную природу заболевания.
3. Повышение уровня поликлонального сывороточного иммуноглобулина G (гипергаммаглобулинемия).
4. Лабораторно должен быть исключен вирусный гепатит, но стоит отметить, что антитела к гепатиту С ложноположительны у некоторых пациентов АИГ, вероятно это связано с

гипергаммаглобулинемией. Поэтому, для проведения дифференциальной диагностики предпочтительно ПЦР исследование на вирусы гепатитов.

Макроскопические изменения - неспецифичны. Во время обострения заболевания часто наблюдается увеличение размеров печени. В финале заболевания развивается макронодулярный цирроз печени.

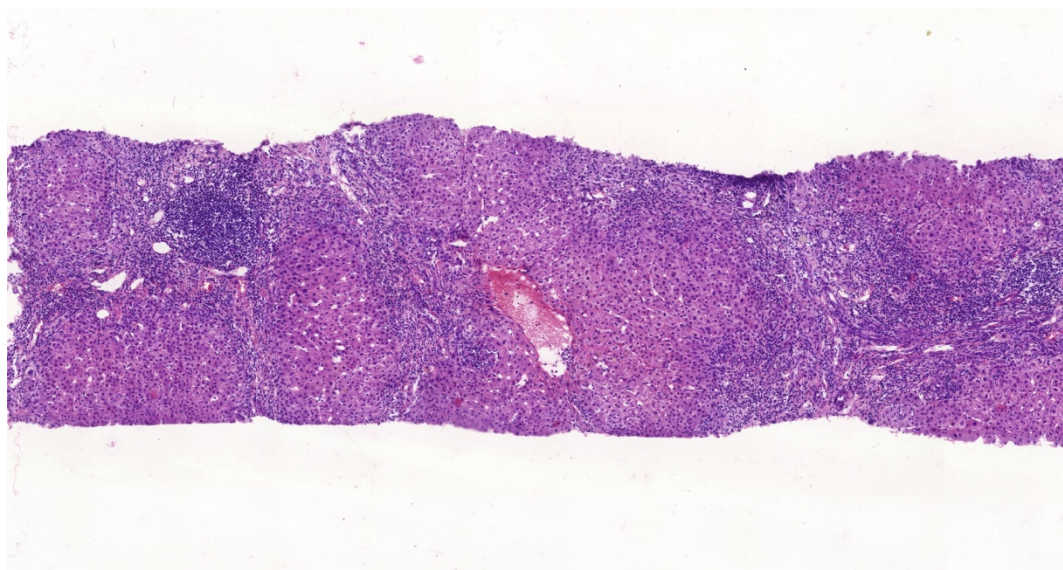


Рис 5.1 Аутоиммунный гепатит. Препарат ткани печени, полученный методом пункционной биопсии. В портальных трактах определяется выраженная воспалительная инфильтрация, представленная преимущественно лимфоцитами и плазматическими клетками. Имеются ступенчатые и мостовидные некрозы. В одном из портальных трактов сформирован лимфоидный фолликул. Имеются склеротические изменения портальных трактов с формированием фиброзных септ.

Микроскопическая картина напоминает активный хронический вирусный гепатит - выраженное воспаление в портальных трактах, с распространением воспаления на ткань печени и развитием “ступенчатых” и “мостовидных” некрозов. В отличие от вирусных гепатитов для АИГ характерно формирование в портальных трактах не просто диффузного воспалительного инфильтрата, а гиперплазированных лимфоидных фолликулов. Ещё одной особенностью АИГ является вовлечение в воспалительный процесс желчных протоков портальных трактов, обычно не наблюдающееся при вирусном гепатите. Механизм фиброобразования также схож с фиброобразованием при вирусном гепатите - от портальных трактов соединительная ткань распространяется к центру долек.

VI

Алкогольная болезнь печени (АБП).

Термин “алкогольная болезнь печени” охватывает весь спектр патологических изменений ткани печени, вызванных употреблением алкоголя.

Формы алкогольной болезни печени:

1. Жировой гепатоз (стеатоз) - накопление в цитоплазме гепатоцитов жиров - главным образом триглицеридов, фосфолипидов и сложных эфиров холестерина.
2. Алкогольный гепатит (алкогольный стеатогепатит) - наряду со стеатозом в процесс включается воспаление и дегенеративные изменения гепатоцитов.
3. Цирроз печени.

Перечисленные формы алкогольной болезни: жировой гепатоз (стеатоз), алкогольный гепатит (алкогольный стеатогепатит) и цирроз, являются последовательными стадиями эволюции АБП. Однако, до формирования цирроза процесс имеет обратимый характер. Легкий стеатоз исчезает примерно через один месяц после отказа от алкоголя, в тяжелых случаях может потребоваться значительно больше времени. Алкогольный стеатогепатит также может регрессировать, однако, помимо отказа от алкоголя часто требуется длительная лекарственная терапия.

Хотя признаки стеатоза печени имеют 90-100% регулярно употребляющих алкоголь, только у 10-35% развивается алкогольный гепатит, а у 5-15% - цирроз печени. Обращая внимание на такие, казалось бы незначительные доли больных, имеющих тяжелые печеночные осложнения алкогольной болезни, нельзя забывать, что алкоголь пагубно действует на все системы организма, а основной его жертвой является ЦНС, поражение которой со временем приводит к нарушению личности и деградации.

Количество употребляемого алкоголя (независимо от формы, в которой он употребляется) является важным фактором риска развития АБП. Существует значительная корреляция между потреблением алкоголя на душу населения и распространенностью в исследуемой популяции цирроза печени. Риск развития стеатогепатита или цирроза существенно повышался при ежедневном потреблении более 30 г/сут алкоголя (**здесь и далее дозы алкоголя рассчитаны на чистый спирт**). По данным других

исследований существует повышенный риск развития цирроза печени при приеме внутрь более 60-80 г/сут алкоголя у мужчин и более 20 г/сут у женщин, если их употреблять в течение 10 лет и более. Цирроз печени развивался в этих группах у 6-41% наблюдаемых. Существуют разногласия относительно того, пропорционально ли количество употребляемого алкоголя увеличивает риск развития АБП. В части исследований даже у пациентов с очень высоким ежедневным потреблением алкоголя (>120 г/сут) вызванное алкоголем повреждение печени развилось только в 13,5%.

Предрасположенность к алкоголизму, как и склонность к развитию на его фоне АБП, часто обусловлены генетическими факторами. На данный момент обнаружены гены, носители которых более склонны к развитию алкоголизма. Имеются работы, исследующие поломки генов, продукты которых участвуют в метаболизме алкоголя (алкогольдегидрогеназа, ацетальдегиддегидрогеназа, ферменты системы цитохрома Р-450), нарушения в работе которых приводит к развитию АБП с большей вероятностью, чем у людей не имеющих эти поломки.

Патогенез

Вызванное алкоголем повреждение печени является результатом сложного взаимодействия между метаболизмом алкоголя и воспалительными реакциями, приводящими к повреждению ткани печени. Гепатоциты являются основным местом окисления спирта. За этот процесс отвечает специфический фермент, расположенный в цитоплазме - алкогольдегидрогеназа. Этот фермент катализирует окисление спирта никотинамиддинуклеотидом с образованием высокотоксичного соединения - ацетальдегида. Далее ацетальдегид с помощью фермента ацетальдегиддегидрогеназы превращается в относительно безвредную уксусную кислоту. Кроме токсичного ацетальдегида, в результате окислительных реакций образуются реактивные свободных радикалов, к ним относятся гидроксиэтиловый радикал, супероксид анион (O_2^-) и гидроксильный радикал (OH^-). Эти радикалы вызывают повреждения внутриклеточных компонентов посредством развития “окислительного стресса” - резкого усиления перекисного окисления липидов.

Следует напомнить, что этиловый спирт образуется в организме человека в небольшом количестве вследствие нормальных метаболических процессов. Однако, поступление алкоголя извне многократно усиливает процессы окисления, и количество образующихся ацетальдегида и свободных радикалов значительно больше, чем может элиминировать

организм. Ацетальдегид - вызывает как прямое повреждение гепатоцитов, так и иммунно-опосредованное повреждение, поскольку некоторые метаболиты ацетальдегида являются мощными иммуногенами. Окислительный стресс индуцирует транскрипцию цитокинов и высвобождение факторов роста, которые взаимодействуют с иммунными клетками печени и вызывают воспалительную клеточную реакцию. Окислительный стресс и воспаление вызывают прямое повреждение гепатоцитов и запускают активацию непаренхиматозных клеток печени, отвечающих за фиброгенез.

Наряду с этим ацетальдегид стимулирует липогенез и ингибирует окисление жирных кислот в гепатоцитах. Это приводит к накоплению жиров в цитоплазме клеток, и морфологически проявляется стеатозом. В нормальной печени липиды составляют примерно 5% от её общей массы. При стеатозе количество общего жира может увеличиваться до 50%, что приводит к гепатомегалии (описано увеличение массы печени до 5 кг).

Лабораторные показатели при АБП.

1. Обнаруживаются повышенные уровни АСТ и АЛТ крови. При этом соотношение АСТ/АЛТ, превышающее 2, крайне характерно для алкогольной болезни печени.
2. Возможны проявления метаболического синдрома: гипергликемия, гипертриглицеридемия, гиперурикемия, дисбаланс электролитов.
3. Нарушение функции печени наблюдается в тяжелых случаях.
4. Часты сопутствующие изменения со стороны крови, обусловленные влиянием алкоголя на другие системы организма - анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз.

Макроскопическая картина.

Макроскопически печень при жировом гепатозе вызванном хроническим алкоголизмом, увеличена в размерах (ее масса достигает 4-6 кг), мягкой консистенции, желтоватого цвета, на разрезе салюного вида. На начальной стадии заболевания фиброз отсутствует или выражен незначительно, а при продолжающемся злоупотреблении алкоголем происходит разрастание фиброзной ткани, сопровождающееся уплотнением ткани и постепенным развитием цирроза. Цирроз печени, развивающийся при алкогольной болезни, является микронодулярным. Печень уменьшена в размерах и резко уплотнена, её поверхность мелкобугристая, на разрезе паренхима представлена множеством мелких узелков, не превышающих 1 см в диаметре, но чаще до 0,3-0,5 см. В тех случаях, когда избыточное употребление алкоголя сохраняется, печень может сохранять желтый цвет

и саленый вид на разрезе. После отказа больного от алкоголя происходит ремоделирование и гипертрофия цирротических узелков и цирроз становится смешанным - микро-макронодулярным. То есть, часть узелков становится более 1 см в диаметре. Подобная макроскопическая картина часто наблюдается в печени, эксплантированной у реципиентов, отказавшихся от употребления алкоголя на 6 месяцев, во время проведения ему трансплантации донорского органа. В США полный отказ от алкоголя на 6 месяцев является одним из обязательных критериев для проведения трансплантации. В то же время, при вскрытии умерших, продолжающих употреблять алкоголь, мы находим печень с классической картиной микронодулярного цирроза. Вероятно употребление алкоголя препятствует ремоделированию узелков и регенерации печени.





Рис 6.6; 6.7; 6.8 Макроскопический вид печени при алкогольной болезни – тяжелом стеатогепатите с фиброзом.

Микроскопическая картина.

1. Жировой гепатоз (стеатоз).

Проявляется накоплением в цитоплазме гепатоцитов везикул, наполненных триглицеридами, фосфолипидами и сложными эфирами холестерина. Различают две основные формы жирового гепатоза: макровезикулярный и микровезикулярный.

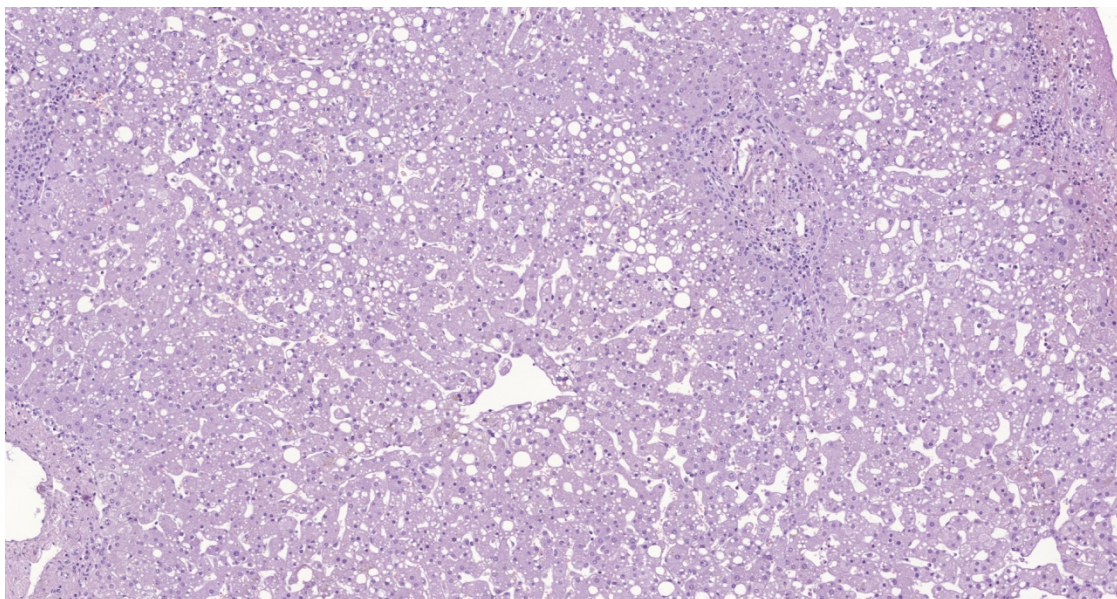


Рис 6.1 Очаговый слабый стеатоз.

А. Макровезикулярный стеатоз проявляется наличием в цитоплазме гепатоцита крупной жировой вакуоли, занимающей более 50% объема цитоплазмы, оттесняющей ядро клетки на периферию. Некоторые авторы также выделяют медиавезикулярный стеатоз, проявляющийся наличием одной или нескольких небольших жировых вакуолей, не оттесняющих ядро клетки. В большей части препаратов макро- и медиавезикулярный стеатоз встречаются совместно, и являются проявлением одного патологического процесса. Считается, что небольшие вакуоли медиавезикулярного стеатоза не причиняют вред гепатоциту, поэтому: 1). при наличии макровакуолей, весь процесс принято называть макровезикулярным стеатозом; 2). степень поражения печени стеатозом необходимо оценивать только по крупным вакуолям.

По степени поражения различают:

1. Минимальный (поражение <5 % паренхимы),
2. Легкий (5-33 %),
3. Умеренный (34-67 %),
4. Тяжелый макровезикулярный стеатоз (67-100%).

Наличие жировых вакуолей любого размера в 5% гепатоцитов - считается нормой, о патологии говорят, когда поражены более 5% гепатоцитов. В первую очередь липиды накапливаются в перивенулярных гепатоцитах центра дольки (3 зона печеночного ацинуса). Доказано, что они имеют наибольшую концентрацию ферментов, участвующих в метаболизме

алкоголя. Со временем стеатоз распространяется на другие отделы печеночной доли.

В. Микровезикулярный стеатоз встречается реже, проявляется наличием в цитоплазме клеток множества мелких вакуолей: плохо различимых, распределенных однородно, чаще по периферии клеточной мембраны, не смещающих ядро. Вакуоли такие мелкие, что их сложно разглядеть в микроскоп, данные изменения необходимо дифференцировать с феноменом “баллонизации” гепатоцитов. Этот вид стеатоза может иметь **очаговый** или **диффузный** характер. **Очаговый микровезикулярный стеатоз** сопровождается макровезикулярным стеатозом, и вместе с ними является частью одного патологического процесса, представляя собой различные фазы эволюции накопления жира в гепатоцитах. Изначально жир скапливается в виде мембраносвязанной формы в пределах эндоплазматического ретикулума. По мере того, как капельки становятся больше, они сливаются и образуют несвязанные мембраной капли, расположенные непосредственно в цитозоле. Микровезикулы жира постепенно сливаются между собой, образуя более крупные скопления.

Диффузный микровезикулярный стеатоз печени - иной патологический процесс, имеющий отличный патогенетический путь. Он является проявлением тяжелой патологии, часто приводящей к летальному исходу. Более подробно патологии, проявляющиеся микровезикулярным стеатозом будут описаны позже.

2. Стеатогепатит.

Как было отмечено ранее, патогенетической причиной развития алкогольного стеатогепатита является системное злоупотребление алкоголем. Однако, имеется большая группа стеатогепатитов неалкогольной этиологии (неалкогольные жировые поражения печени). Хотя эта группа заболеваний будет освещена в следующей главе, сейчас необходимо отметить, что **морфологические проявления стеатогепатита любой этиологии - одинаковы**. То есть, не существует однозначных морфологических отличий, способных провести дифференциальную диагностику между алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом. По этой причине, патологоанатом, столкнувшийся в своей практике со стеатогепатитом - будь то биопсионный или

аутопсийный материал - может высказаться только о возможной алкогольной этиологии процесса. Однозначно заключиться в пользу АБП возможно только в случае имеющих четких данных анамнеза, указанных врачом клинической специальности.

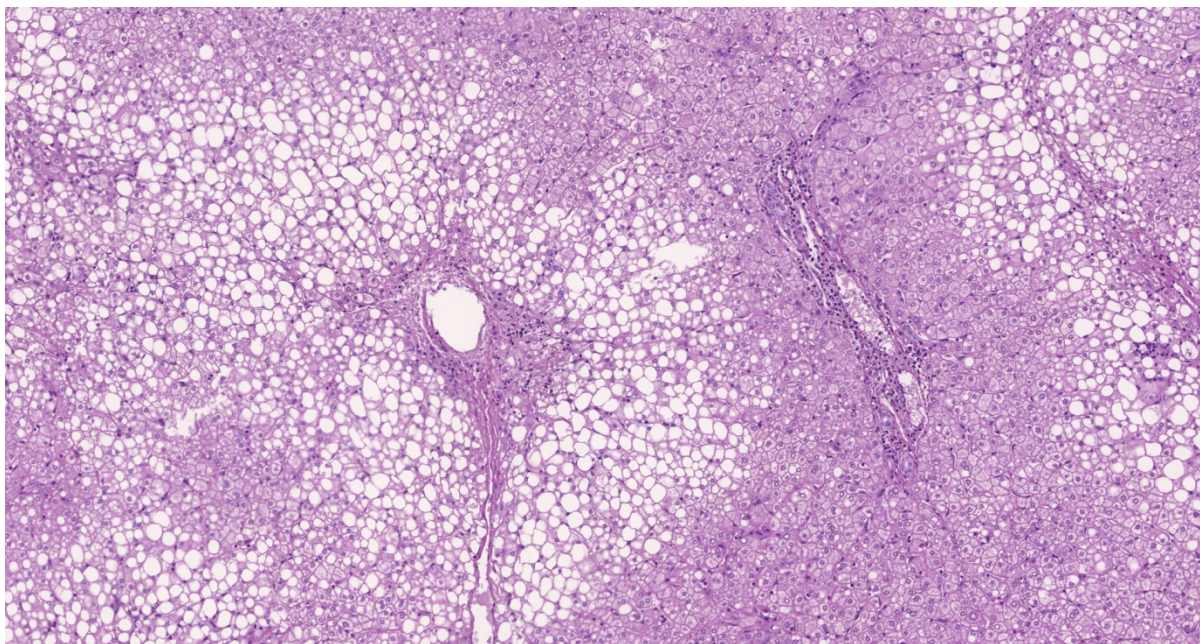
Основными морфологическими признаками стеатогепатита являются:

1. Стеатоз.
2. Баллонизация и гибель центролобулярных гепатоцитов (часто с образованием телец Мэллори).
3. Внутريدольковое воспаление.
4. Фиброз центральной вены.
5. Нарушение гистологической структуры печеночной долики.

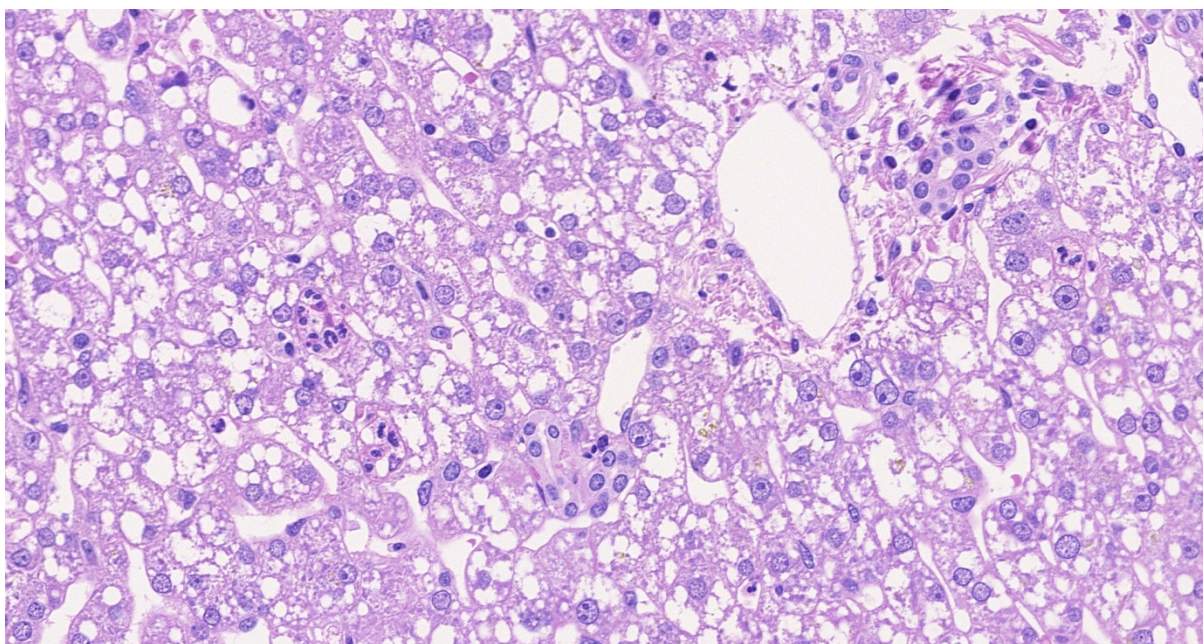
Макровезикулярный стеатоз является первым и неизменным морфологическим признаком стеатогепатита. В отличие от стеатоза, проявляющегося лишь только накоплением жиров в цитоплазме, стеатогепатит обязательно сопровождается повреждением гепатоцитов - в первую очередь в виде баллонизации. Феномен баллонизации (баллонной дегенерации) гепатоцитов, заключается в избыточном накоплении клетками воды и белка, что приводит к их набуханию, увеличению в размерах по сравнению с окружающими клетками. Они приобретают округлую форму, в отличие от неповрежденных полигональных гепатоцитов. Цитоплазма становится светлее, на этом фоне в цитоплазме определяются разрозненные остатки цитоплазматического вещества, в некоторых случаях они образуют более крупные скопления, названные тельцами Мэллори. Довольно долго тельца Мэллори считались специфическим морфологическим признаком алкогольного гепатита, однако сейчас это утверждение оспорено. В конечном итоге баллонизированные гепатоциты подвергаются лизису. Их остатки привлекают внимание клеток иммунной системы - нейтрофилов и лимфоцитов, а также вызывают пролиферацию собственных макрофагов печени - клеток Купфера.



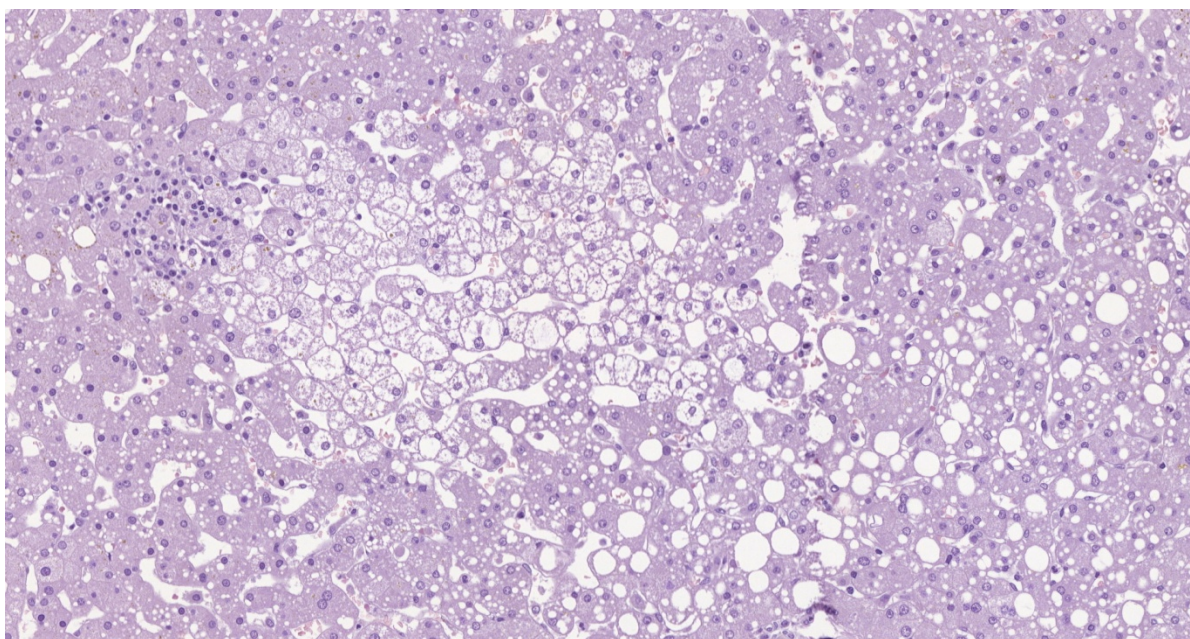
6.2 Препарат ткани печени со стеатогепатитом алкогольной этиологии (по данным клиники). На обзорном увеличении видны более светлые участки стеатоза, в центролобулярных отделах. Перипортальные гепатоциты сохранены. Г-Э

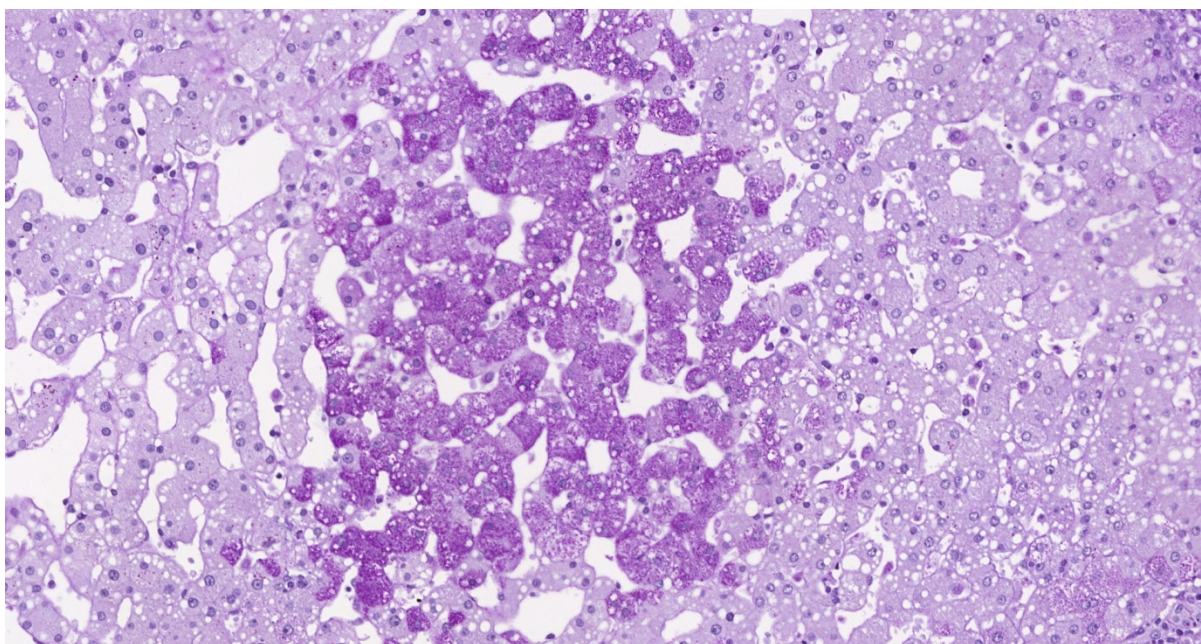


6.3 Зональный центролобулярный макровезикулярный стеатоз. Видны склеротические изменения центральных вен. Перипортальные гепатоциты сохранены. Г-Э x100



6.4 Стеатогепатит алкогольной этиологии (по данным клиники).
 Определяется диффузный смешанный микро-медиавезикулярный стеатоз,
 имеются рассеянные некрозы гепатоцитов, с наличием на месте погибших
 клеток скоплений сегментоядерных нейтрофилов. Г-Э





6.10 Стеатогепатит. Скопление гепатоцитов в состоянии баллонизации. Окраска: ШИК

Со временем, некротические и воспалительные изменения в печени приводят к активации звездчатых миофиibroбластов и образованию ими повышенного количества коллагеновых волокон в перисинусоидальных пространствах. Развивается перисинусоидальный и periцеллюлярный фиброз, а затем фиброз стенки центральной вены, вплоть до её облитерации.

Если повреждение печени продолжается, то фиброз, начинающийся в центрилобулярных областях, распространяется и образует септы, соединяя между собой соседние центральные вены (центрально-центральный мостик) или портальными трактами (центрально-портальный мостик). В конечном итоге формируются ложные дольки и развивается микронодулярный цирроз печени. При дальнейшем повреждении фиброзные перегородки увеличиваются в толщину, а функционирующая клеточная масса печени уменьшается, что приводит к нарастанию клинических проявлений цирроза.

3. Микронодулярный цирроз печени имеет стандартную морфологическую картину и клинические проявления.

Неалкогольная жировая болезнь печени.

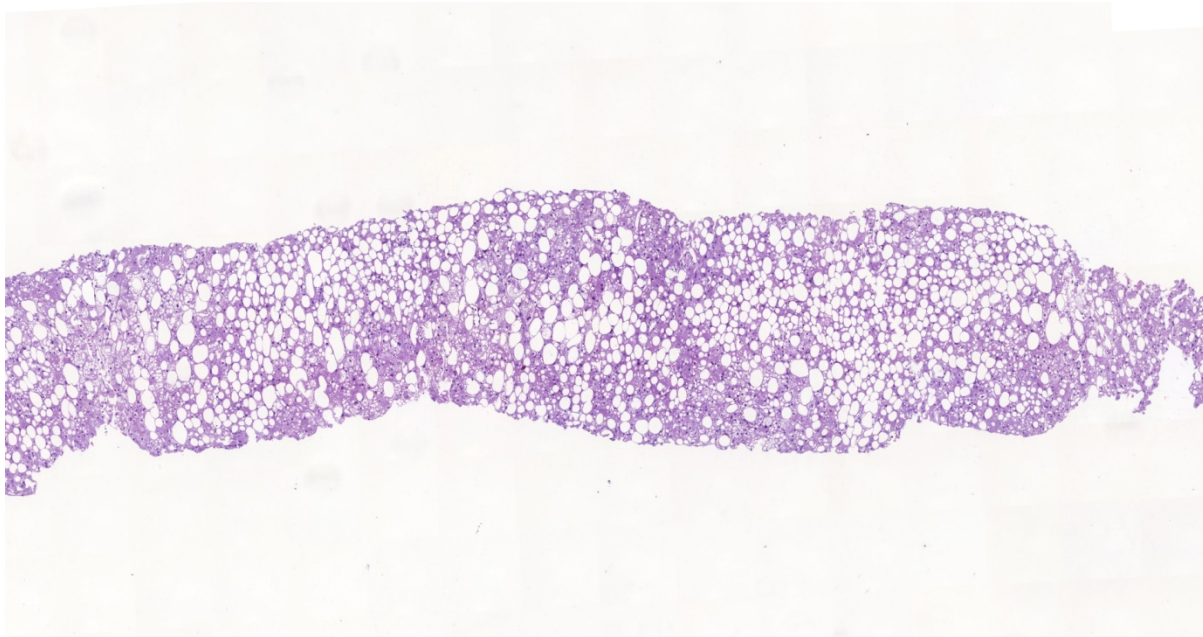
Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) становится наиболее распространенным заболеванием печени в развитых странах, и является

главной причиной развития криптогенного цирроза печени (цирроза печени неизвестной этиологии). Эта патология развивается на фоне других патологических состояний. Часто она наблюдается при ожирении и сахарном диабете 2 типа, кроме того, возникает на фоне гиперлипидемии, метаболического синдрома (гиперинсулинемия, артериальная гипертензия, ожирение, поликистоз яичников), применения лекарственных средств, глютеновой болезни, хроническом отравлении разнообразными токсинами.

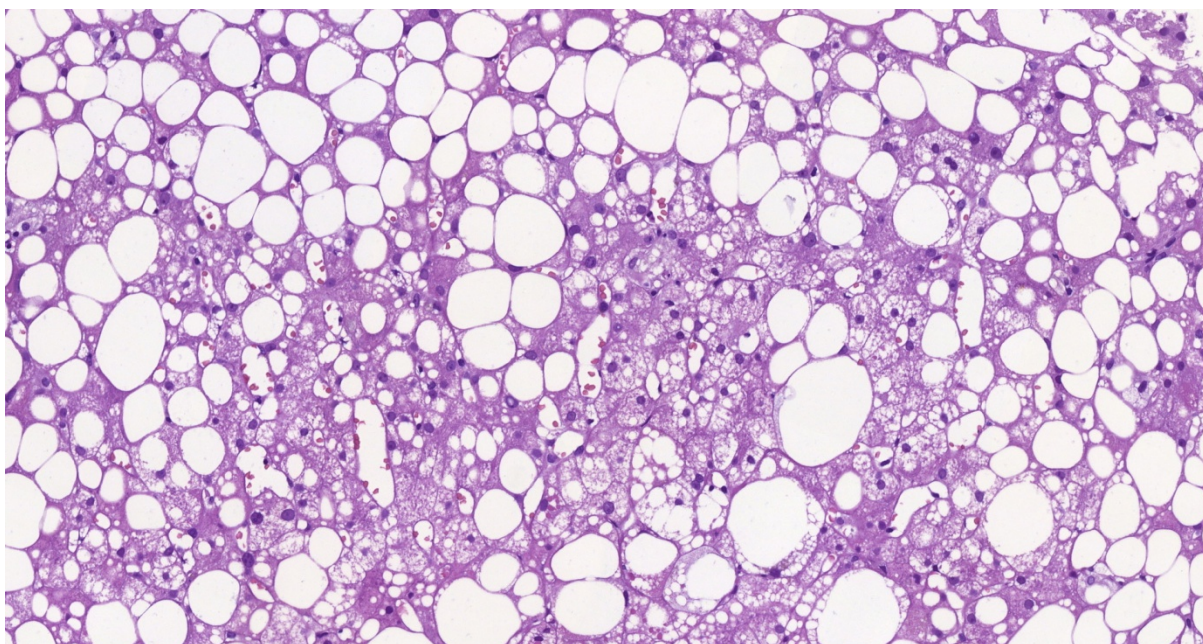
Патогенез НАЖБП имеет некоторое сходство с патогенезом алкогольной болезни печени. Главную роль в патогенезе также отводят стеатозу печени и окислительному стрессу, но запуск стресса происходит без участия алкоголя. Несколько механизмов могут приводить к развитию стеатоза: диета с высоким содержанием жиров; снижение экспорта жира в виде липопротеидов очень низкой плотности и триглицеридов; снижение β -окисления свободных жирных кислот; повышенный липогенез “denovo”. Широко поддерживается теория, что ключевым механизмом, ведущим к стеатозу печени, является инсулинорезистентность (пониженная чувствительность клеток к инсулину - проявление сахарного диабета второго типа). Доказано также, что с помощью цитокинов внепеченочная жировая ткань действует на гепатоциты, заставляя их накапливать жиры. При ожирении это влияние многократно усиливается.

Другие теории предполагают наличие “второго толчка” для перехода стеатоза в стеатогепатит. Этим “вторым толчком” может явиться практически любое сопутствующее патологическое состояние, усилившее окислительный стресс.

Морфологические НАЖБП проявляется спектром патологических состояний, начиная от простого стеатоза, который в целом имеет доброкачественный и непрогрессивный клинический исход, до неалкогольного стеатогепатита, который может прогрессировать до цирроза печени. Как было отмечено ранее - нет однозначных морфологических критериев, которые могут отличить неалкогольный стеатогепатит от алкогольного. Имеющиеся в настоящее время неинвазивные методы исследования и лабораторные пробы не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для диагностики НАЖБП, поэтому биопсия печени остается центральной для диагностики этого заболевания.



6.11 Препарат получен методом пункционной биопсии печени. На обзорном увеличении определяется диффузный макровезикулярный стеатоз.



6.13 Стеатогепатит. Диффузный макровезикулярный стеатоз. Очаговая баллонизация гепатоцитов.

Также стеатогепатит может быть вызван приемом лекарственных препаратов: амиодарона, эстрогенов, глюкокортикостероидов, метотриксата, метилдопа, нефидипина, тамоксифена, верапамила.

Заболевания, проявляющиеся микровезикулярным стеатозом:

1. Синдром Рейе.
2. Другие лекарственные повреждения печени.
3. Острый жировой гепатоз беременных.

Главным морфологическим проявлением каждого из этих заболеваний является наличие массивной диффузной микровезикулярной жировой инфильтрации цитоплазмы гепатоцитов. Такие гепатоциты не могут выполнять свои функции, что приводит к развитию острой печеночной недостаточности со всеми её клиническими проявлениями (энцефалопатия, коагулопатия), которые также являются общими для всех перечисленных заболеваний. Кроме того, предполагается, что все эти состояния связаны патогенетически, и обусловлены дефицитом того или иного окислительного митохондриального фермента. Этот дефицит, врожденный или приобретенный, приводит к недостаточному окислению жирных кислот в митохондриях и накоплению их в цитоплазме гепатоцитов.

Синдром Рейе.

Синдром Рейе – состояние, сопровождающееся развитием острой печеночной недостаточности, главным образом у детей 3-15 лет, после лечения вирусного заболевания (кори, гриппа, скарлатины) препаратами, содержащими ацетилсалициловую кислоту. Заболевание развивается уже после выздоровления от инфекции. Появляются жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, со временем развивается клиника острой печеночной недостаточности с яркими признаками печеночной энцефалопатии. Лабораторно – отмечается увеличение уровня аминотрансфераз и гипераммонийемия. Печень увеличивается в размерах, достигая максимума на 5-7 день.

Биопсия печени, полученная на ранней стадии заболевания, показывает картину диффузного микровезикулярного стеатоза. Гепатоциты увеличиваются в размерах, их цитоплазма становится однородно-вакуоляризированной, крупные капли липидов практически не встречаются. Подобную картину очень сложно дифференцировать от других патологических состояний, поэтому для постановки диагноза необходимо подтверждение наличия в гепатоцитах именно повышенного количества жира. При классической гистологической проводке материала через спирты - жиры растворяются и вымываются со срезов, оставляя после себя лишь пустые вакуоли. Поэтому для детекции жиров в тканях применяют специфическую окраску Суданом на срезах, сделанных на замораживающем микротоме, без гистологической проводки материала по спиртам. При проведении электронной микроскопии у больных обнаруживается повреждение мембран митохондрий.

Патогенетический механизм воздействия салицилата на печень при синдроме Рейе - остается загадкой, некоторые исследователи ставят его под сомнение. Смертность при развитии синдрома Рейе составляет примерно 5%. Причиной смерти часто является отек головного мозга.

Другие лекарственные повреждения печени.

Описано также развитие острой печеночной недостаточности, вызванной микровезикулярным стеатозом у больных, принимавших нестероидные противовоспалительные средства, тетрациклин, препараты антиретровирусной терапии, витамин А.

Острый жировой гепатоз беременных.

Острый жировой гепатоз беременных - патологическое состояние, развивающееся в третьем триместре беременности, проявляющееся острой печеночной недостаточностью. Это одно из самых тяжелых осложнений беременности, приводящее к высокой материнской и перинатальной смертности.

Считается что развитие этого состояния связано с дефицитом специфического фермента, необходимого для окисления жирных кислот в митохондриях клетки - длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы. Была найдена специфическая генетическая поломка, приводящая к его дефициту. Женщины, перенесшие ОЖГБ часто гетерозиготны по данному гену, и имеют дефицит фермента, до беременности не проявляющийся клинически. При передаче дефектного гена плоду (особенно если он гомозиготен по данному признаку - при встрече двух гетерозиготных партнеров), у него сформируется недостаточность фермента, излишки жирных кислоты выйдут в кровь и попадут в печень матери. Имеющаяся скрытая недостаточность фермента матери со временем приведет к декомпенсации процессов окисления, повреждению митохондрий, а в дальнейшем - к избыточному накоплению жирных кислот в цитоплазме гепатоцитов, развитию микровезикулярной жировой инфильтрации и острой печеночной недостаточности. Следует отметить, что данная патология не ограничивается повреждением митохондрий гепатоцитов, такие же процессы происходят в клетках почек, мышц, нервной системы и сердца. Однако повреждения в этих органах выражены в меньшей степени.

Следует также отметить, что в патогенезе могут играть роль поломки других генов, кодирующих прочие внутриклеточные ферменты, поскольку не у всех женщин перенесших ОЖГБ определяется вышеописанная мутация.

Патологические изменения в большинстве случаев быстро купируются после родоразрешения, и не приводят к фиброзу или циррозу. Биопсия печени — это лучший способ подтверждения диагноза, однако выполняется она нечасто, из-за высоких рисков кровотечения, вследствие наличия у больных коагулопатии, обусловленной печеночной недостаточностью.

Макроскопическая и микроскопическая картина - идентичны изменениям при болезни Рейе.

Заболевания проявляющиеся холестазом:

Холестаз — это патологическое состояние, вызванное нарушением образования и оттока желчи и приводящее к накоплению желчных пигментов в паренхиме печени.

Классификация холестаза:

1. Внепеченочный холестаз - причиной развития является нарушение оттока желчи по внепеченочным желчным протокам. Это состояние также известно под названием - механическая желтуха. Наиболее частыми причинами этой формы холестаза является закупорка протоков конкрементами, формирующимися в желчном пузыре, или, реже, в просвете самих протоков. Также возможна закупорка протока доброкачественной или злокачественной опухолью желчного протока, или сдавление его опухолью извне, например опухолью головки поджелудочной железы. Если причину закупорки желчного протока не устранить, развивается **вторичный билиарный цирроз печени**.
2. Внутрипеченочный холестаз вызывает крайне разнообразные заболевания: генетически обусловленные нарушения тока желчи по внутрипеченочным протокам (прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз); внутрипеченочный холестаз беременных; медикаментозный холестаз, обусловленный приемом лекарственных препаратов; родственная группа синдромов нарушения метаболизма билирубина (синдром Дабина-Джонсона, Гилберта, Криглера-Наджара). Также внутрипеченочный холестаз вызывают заболевания, сопровождающиеся повреждением внутрипеченочных желчных протоков: **первичный билиарный цирроз печени и первичный склерозирующий холангит**.

Лабораторные показатели холестаза:

1. Билирубин.

Билирубин образуется путем сложных биохимических реакций, из гемоглобина разрушающихся в селезенке стареющих эритроцитов. Погибшие эритроциты пожираются макрофагами, в цитоплазме которых железосодержащая часть гемоглобина - гем, под действием фермента гемоксигеназы окисляется до биливердина. Биливердин, в свою очередь, под влиянием фермента биливердин-редуктазы восстанавливается до билирубина. Эта форма билирубина называется **-неконъюгированным**

(непрямым) билирубином. Затем билирубин попадает в кровь, и, связавшись со специальным транспортным белком, попадает в печень. В печени он захватывается гепатоцитами, связывается в них с глюкуроновой кислотой. Данная форма билирубина называется - **конъюгированным (прямым) билирубином.** В таком виде билирубин выделяется с желчью в просвет кишки, где под влиянием бактериальных ферментов распадается с образованием уробилиногена, большая часть которого выводится с калом.

2. Щелочная фосфатаза (ЩФ).

В печени ЩФ обнаруживается в каналикулярных мембранах гепатоцитов, кроме того, в значительных концентрациях имеется в костной ткани, энтероцитах тонкой кишки, плаценте и лейкоцитах. Обусловленное холестазом повышение концентрации желчных кислот индуцирует синтез ЩФ в гепатоцитах, провоцирует выход фермента в кровь и увеличение его уровня. Основное значение щелочной фосфатазы сыворотки крови в диагностике заболеваний печени заключается в распознавании холестатических нарушений. Примерно у 75% больных с длительным холестазом показатели щелочной фосфатазы увеличиваются в четыре раза и более. Такой подъемы происходят как при внепеченочной, так и при внутрипеченочной непроходимости, и степень подъема не дифференцирует эти два состояния. Может наблюдаться повышение уровня ЩФ при патологии костной ткани.

3. Гамма-глутаминтранспептидаза (ГГТ).

ГГТ присутствует в клеточных мембранах многих тканей, включая почки, поджелудочную железу, печень, селезенку, сердце и головной мозг. Считается, что ГГТ играет определенную роль в переносе аминокислот через мембраны. Аномальные значения проявляются примерно в том же спектре гепатобиллиарных заболеваний, что и для щелочной фосфатазы. Некоторые исследователи считают тест ГГТ более чувствительным тестом холестаза, чем ЩФ. Клиническая ценность ГГТ заключается в ее использовании для придания органной специфичности повышенному значению ЩФ, поскольку активность ГГТ не повышается у пациентов с заболеваниями костей.

Первичный билиарный цирроз печени.

Первичный билиарный цирроз печени (ПБЦ) – предположительно аутоиммунное заболевание, проявляющееся хроническим прогрессирующим негнойным деструктивно-воспалительным повреждением внутрипеченочных желчных протоков и приводящее к развитию холестаза и цирроза. Устоявшийся термин “первичный билиарный цирроз” является неудачным. Поскольку заболевание протекая длительное время, в течение десятков лет, приводит к циррозу только в финале.

Пик заболеваемости ПБЦ приходится на 40-50 лет. Женщины заболевают ПБЦ чаще мужчин, в соотношении примерно 9:1. Члены семей пациентов с первичным билиарным циррозом печени имеют повышенный риск развития заболевания (1-2%).

Большинство пациентов (от 50% до 60%) при постановке диагноза не имеют симптомов. Обнаружение гепатомегалии, повышенного уровня ЩФ или АМА - наиболее ранние проявления заболевания, наблюдаемые до первичных клинических проявлений. Наиболее распространенными симптомами ПБЦ являются усталость и кожный зуд, часто встречается гепатомегалия. Желтуха и спленомегалия возникают на поздних стадиях заболевания, отражая нарушение функции печени и портальную гипертензию соответственно. ПБК может быть связан с другими аутоиммунными заболеваниями: синдромом Шегрена, феноменом Рейно, склеродермией и аутоиммунным тиреоидитом.

Лабораторные показатели:

1. Повышение уровня щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы (маркер холестаза).
2. Наличие антимитохондриальных антител - АМА (обнаруживаются у 90-95% пациентов).
3. Уровень АсТ и АлТ повышен обычно менее чем в 5 раз.
4. Уровень билирубина не повышен в начале заболевания и повышен в финале.
5. Часто регистрируется гиперлипидемия.

Патогенез.

На данный момент главенствует аутоиммунная теория патогенеза ПБЦ. Эта теория основана на: гистологических особенностях поражения желчных протоков печени, которые сходны с иммунологически опосредованной реакцией отторжения, наблюдаемой при пересадках

печени; наличие характерных аутоантител - АМА; частой ассоциации с другими аутоиммунными синдромами (.

Существует несколько типов АМА (от М1 до М9), которые направлены против различных митохондриальных фракций. М2 тип АМА обладают самой высокой специфичностью для ПБЦ и направлены против компонента Е2 пируватдегидрогеназного комплекса (PDC-E2) митохондрий. Одним из наиболее интересных свидетельств потенциальной патогенетической роли АМА, являются описанные случаи неонатального гепатита у новорожденных, родившихся от женщин с ПБЦ. После снижения в крови новорожденных концентрации материнских антител воспалительные изменения в печени быстро купируются и не возникают вновь. В то же время, пока нет прямых доказательств патогенетической роли АМА в развитии ПБЦ. Также ставит в тупик отсутствие какой-либо позитивной динамики в течении ПБЦ при применении иммуносупрессивной терапии, являющейся основным методом лечения аутоиммунных заболеваний.

Также предложена инфекционная теория патогенеза ПБЦ. Существуют противоречивые статьи об обнаружении в пораженных эпителиальных клетках желчных протоков вирусных частиц, идентифицированных как бетта-ретровирус. В пилотных исследованиях противовирусная терапия привела к улучшению биохимических показателей и состояния ткани печени, однако требуются дальнейшие исследования.

Макроскопическая картина:

Не существует специфической макроскопической картины ПБЦ. На ранних стадиях печень может быть незначительно увеличена. На поздних стадиях — это микронодулярный цирроз печени. Ткань окрашена зеленым цветом за счет холестаза. Отмечается больший размер циррозированной печени по сравнению с циррозами другой этиологии.

Микроскопическая картина:

Повреждение печени начинается с междольковых желчных протоков малого диаметра, проявляется инфильтрацией эпителиоцитов желчных протоков лимфоцитами (лимфоцитарный холангит). Помимо лимфоцитарной инфильтрации в портальных трактах определяются **эпителиоидные гранулемы**, которые считаются одним из специфическим морфологических маркеров ПБЦ. Воспаление вызывает повреждение эпителия желчных протоков, его некроз и слущивание в просвет желчного протока. В очагах выраженного воспаления желчный проток полностью

разрушается, на его месте образуется очаг фиброза. Отсутствие желчных протоков в портальных трактах называется **дуктулопенией**. Повреждение протока приводит к **холестазу** - накоплению в дольке новообразованной желчи, которая не может быть транспортирована вниз по желчным путям. Холестаз, в свою очередь, приводит к компенсаторной **пролиферации мелких холангиол** по периферии портального тракта. Эти холангиолы функционально не могут заменить отсутствующего желчного протока. Явления холестаза прогрессируют пропорционально степени дуктулопении. Проплиферация холангиол и холестаз приводит к фиброзу. Постепенно образуются порто-портальные септы и ложные дольки - формируется микронодулярный цирроз печени.

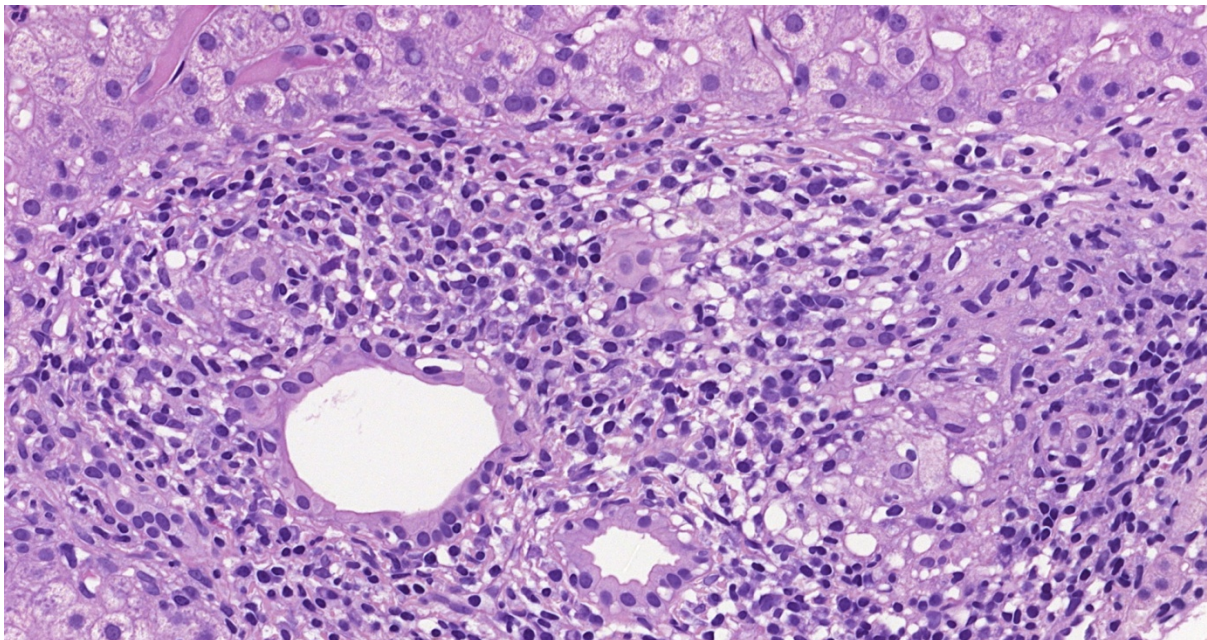


Рис 7.1 Первичный билиарный цирроз. В портальном тракте определяется выраженная воспалительная полиморфноклеточная инфильтрация, распространяющаяся на эпителий желчных протоков. В правой части снимка определяется эпителиоидно-клеточная гранулёма.

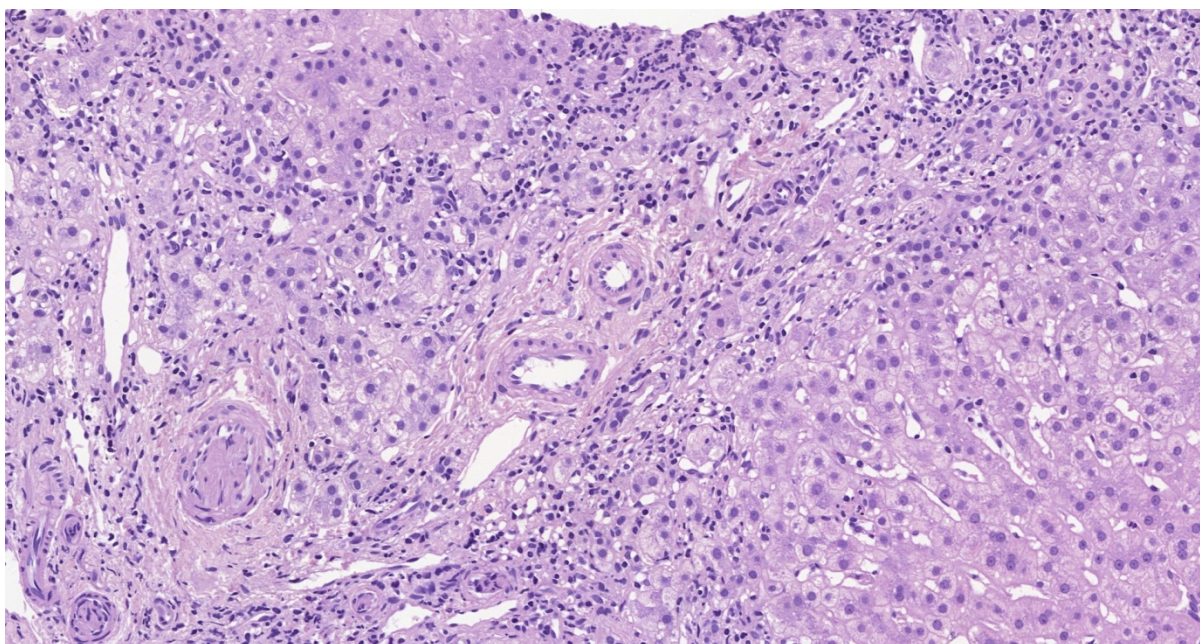


Рис 7.2 Первичный билиарный цирроз. Дуктулопения – отсутствие в портальном тракте желчного протока. Сохранены вена и артерия.

Вторичный билиарный цирроз печени.

ВБЦ, в отличие от ПБЦ, не является отдельным заболеванием. Этот термин описывает цирроз, развившийся в результате обструкции желчных протоков. Причинами такой обструкции у взрослых могут быть: холедохолитиаз (закупорка желчного протока конкрементом), опухоли или стриктуры желчных протоков; опухоли и опухолевидные процессы головки поджелудочной железы сдавливающие холедох извне, вследствие близкого анатомического расположения. У детей причиной развития ВБЦ является атрезия участка холедоха или врожденное отсутствие мелких желчных протоков (полное или частичное).

При устранении причины холестаза в ранние сроки (например удалении камня из общего желчного протока, или оперативное вмешательство, восстанавливающие проходимость протоков при врожденной атрезии) печень достаточно быстро возвращается к нормальному состоянию. Однако, если причина закупорки сохраняется, возникает воспаление, обусловленное токсическим действием на ткани скопившейся желчи, а порой и присоединяющейся вторичной инфекцией. Довольно быстро развивается фиброз и цирроз печени, который и называют - вторичным билиарным циррозом.

Макроскопическая картина:

Для вторичного биллиарного цирроза печени характерно выраженное прокрашивание ткани печени желчью - орган имеет тёмно-зеленый цвет. Цирроз печени имеет микронодулярную структуру, поэтому как с поверхности, так и на разрезе, ткань печени состоит из множества мелких узелков.

Микроскопическая картина.

Гистологическая картина характеризуется наличием грубых фиброзных перегородок (септ), разделяющих ткань печени на множество мелких “ложных долек”, построенных из дискompлексированных гепатоцитов. Имеются выраженный холестаз. Скопление желчи определяется: в цитоплазме гепатоцитов; между гепатоцитами, формирующими структуры названные “псевдодуктулами”, поскольку они напоминают протоки; в виде “озер желчи” расположенных массивными скоплениями желчи в паренхиме печени, по периферии которой гепатоциты некротизированы; а также в расширенных холангиолах по периферии “ложных долек”. В септах определяется выраженная пролиферация мелких неправильных холангиол - компенсаторная реакция на холестаз, которая, к сожалению, не приводит к улучшению ситуации.

Первичный склерозирующий холангит:

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) — это хроническое воспалительное заболевание неизвестной этиологии, вызывающее облитерирующий фиброз и расширение внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков.

Хотя причина возникновения ПСХ остается неизвестной, решающее значение в патогенезе, вероятно, имеет взаимодействие экзогенных факторов на генетически предрасположенного индивидуума. Первичный склерозирующий холангит часто сочетается с воспалительными заболеваниями кишечника, в частности с неспецифическим язвенным колитом, который выявляется примерно у 80% пациентов с ПСХ, примерно у 10% выявляется болезнь Крона. Распространенность ПСХ среди лиц с язвенным колитом составляет 4%. ПСХ обычно возникает в возрасте 20-60 лет и преобладает у мужчин (соотношение мужчин и женщин составляет 2:1).

Есть две формы ПСХ. Форма, проявляющаяся поражением крупных желчных протоков, встречается в 95% случаев. «Золотым стандартом» в диагностике данной формы ПСХ является эндоскопическая ретроградная

холангиопанкреатография (ЭРХПГ), позволяющая поставить диагноз в 80% случаев. ЭРХПГ осуществляется путем введения эндоскопа в двенадцатиперстную кишку, где он прикрепляется к устью большого дуоденального сосочка; через канал эндоскопа протягивается зонд, посредством которого в желчное дерево подается контрастное вещество. После, проводят рентгенологическое исследование. Для ПСХ характерно обнаружение чередования стриктур и расширений желчных протоков, напоминающих “нить бисера”, либо, при полном стенозе протоков рентгенологическая картина напоминает "дерево с обрезанными ветвями". При данной форме заболевания гистологическое исследование позволяет оценить его стадию и степень тяжести.

В 5% случаев ПСХ поражает только мелкие желчные протоки. Для диагностики данной формы ПСХ необходима биопсия печени.

Лабораторные показатели:

1. Повышение уровня щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы (маркеры холестаза).
2. Повышен уровень сывороточного IgM.
3. Часто обнаруживаются перинуклиарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (pANCA). Однако эти антитела не являются специфичными для ПСХ.
4. Уровень АсТ, АлТ и билирубина может быть повышен или оставаться в пределах нормы.

Макроскопическая картина.

В крупных желчных протоках определяются зоны чередования очагов стеноза и эктазии. В расширенных протоках может скапливаться слизь и гной. Очаги воспаления и дилатации приводят к очаговому флебиту и тромбозу. В зонах нарушения кровообращения паренхима печени атрофируется, а в соседних зонах начинается её компенсаторная гиперплазия. Фибротические изменения также сильно варьируют: от очагов невыраженного портального фиброза до очагов цирроза печени. Чередование зон атрофии и гиперплазии, фиброза и цирроза приводят к искажению анатомической формы печени.

Микроскопическая картина.

Заболевание начинается с очагового воспаления стенок желчных протоков. Воспалительный инфильтрат имеет смешанный характер, представлен смесью нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов и плазматических клеток. Желчные протоки могут быть расширены и иметь

неправильный контур, а также содержать скопление желчи и даже желчные камни.

Длительное воспаление стенок желчных протоков приводит к их утолщению за счет **перидуктального фиброза**, представленного соединительнотканными волокнами, расположенными концентрически. Из-за сходства данного патологического паттерна с поперечным срезом луковицы, такое изменение желчных протоков получило название “**луковой кожуры**”. Эпителий желчных протоков может быть разрушен воспалением, или напротив, гиперплазирован. Последующая прогрессия воспаления и фиброза приводит к полному замещению желчных протоков фиброзными рубцами. Портальный билиарный фиброз постепенно развивается в перипортальный и мостовидный фиброз и цирроз. Эти изменения распределены в пределах органа крайне неравномерно, поражение желчных протоков на разных стадиях эволюции сосуществуют в разных участках печени.

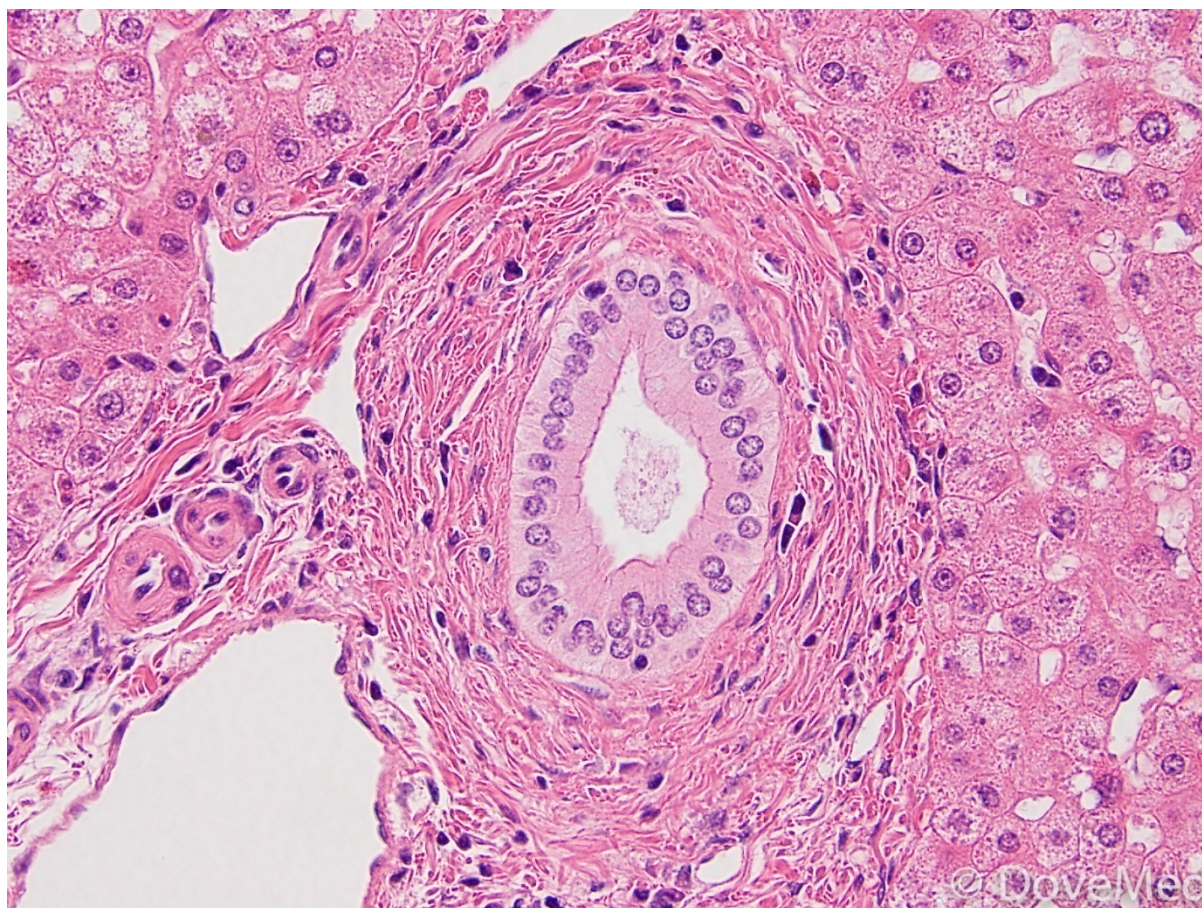


Рис 7.3 Первичный склерозирующий холангит. Склероз стенки желчного протока, напоминающий луковую шелуху, с воспалительными клетками, расположенными среди волокон соединительной ткани.

Проксимальный участок желчного дерева, предшествующий стенозу - кистозно расширяется, в нем скапливается желчь и слизь. Нарушение архитектуры желчных протоков приводит к нарушению пассажа желчи и развитию вторичного бактериального воспаления. В просвете протока скапливается гной, воспаление распространяется на окружающие ткани. Возможно образование массивных зон воспаления и фиброза - воспалительной псевдоопухоли. В паренхиме печени определяются скопления желчи.

Одним из самых опасных осложнений ПСХ, является развитие злокачественной опухоли - холангиокарциномы. Эта опухоль возникает из эпителия желчных протоков и халангиол. Хронический воспалительный процесс заставляет эпителий компенсаторно пролиферировать, что заведомо приводит к большей вероятности генетической поломки и развитию злокачественного новообразования.

Вторичный (приобретенный) склерозирующий холангит.

Морфологические проявления ВСХ - сходны с изменениями, наблюдаемыми при ПСХ, описанными выше. В отличие от ПСХ, вероятно имеющего аутоиммунную природу, ВСХ полиэтиологичен – т.е. является не отдельным заболеванием, а последствием заболеваний различной этиологии.

Причиной ВСХ могут явиться:

1. Ишемическое повреждение желчных протоков.

Биллиарное дерево, в отличие от гепатоцитов, получает свое кровоснабжение полностью из печеночной артерии без двойного портального венозного снабжения, что делает его крайне восприимчивым к ишемии. Причиной повреждения печеночных артерий с последующим развитием ВБЦ могут быть: массивная травма печени; хирургические вмешательства с повреждением или перевязкой части сосудов; специфическая трансартериальная противоопухолевая химиотерапия, проводимая по поводу метастатического рака толстой кишки. В трансплантированной печени ишемия может быть следствием артериопатии, возникающей при хроническом отторжении.

2. Инфекции.

Как первичные (восходящий бактериальный холангит, обычно вызываемый грамотрицательными организмами), так и

оппортунистические, на фоне первичных и вторичных иммунодефицитов (вызваны криптоспориями, микоспоридиями, цитомегаловирусом). Например, до 60% детей с первичным иммунодефицитом страдают склерозирующим холангитом. Эта форма ВСХ может разрешиться после трансплантации костного мозга, устраняющей саму причину иммунодефицита, но рецидивирует после трансплантации печени, при которой иммунодефицит сохраняется.

3. Опухолевые поражения - мастоцитоз, гистиоцитоз из клеток Лангерганса.
4. Химическое поражение билиарного дерева может возникнуть после сколицидной инъекции, при лечении эхинококкоза.
5. Лучевая терапия после лечения билиарной или экстрабилиарной злокачественной опухоли.

Опухоли печени.

Спектр опухолевых заболеваний печени широк.

Первичный опухоли печени могут иметь эпителиальное и мезенхимальное происхождение.

Эпителиальные опухоли могут происходить из гепатоцитов или эпителия желчных протоков. Доброкачественная опухоль из гепатоцитов называется гепатоцеллюлярной аденомой, злокачественная - гепатоцеллюлярной карциномой. Кроме того, в печени довольно часты псевдоопухолевые нодулярные гиперплазии, напоминающие опухоль, но не являющиеся ею по своей природе. Доброкачественная опухоль из желчных протоков называется билиарной аденомой, злокачественная холангиокарциномой.

Самой частой мезенхимальной опухолью печени является гемангиома - доброкачественное новообразование сосудистой природы. На их долю приходится до 80% от всех мезенхимальных опухолей печени. Однако ангиосаркома, злокачественный аналог гемангиомы, в печени встречается крайне редко. Чаше наблюдается другое злокачественное новообразование происходящее из эндотелия - эпителиоидная гемангиоэндотелиома.

Вторичные злокачественные новообразования, т.е. опухоли метастатического происхождения, частое явление. В первую очередь печень является мишенью для метастазирования опухолей ЖКТ - аденокарцином и карциноидов кишечника, желудка и поджелудочной железы. Также часты метастазы в печень карцином легкого, молочной железы, меланомы, лимфомы.

Фокальная нодулярная гиперплазия печени — это псевдоопухолевый процесс, проявляющийся очагом пролиферации гепатоцитов не имеющих генетической поломки. Предположительно этиологическим фактором развития ФНГ является первичный порок развития сосудов, который приводит к очаговой перестройке участка паренхимы. ФНГ чаще диагностируется у подростков и молодых взрослых. Размер обычно достигает нескольких сантиметров. Фиброзная капсула по периферии образования - отсутствует. Макроскопической характеристикой ФНГ является наличие в центре узла звездообразного рубца. При микроскопическом исследовании в этом рубце определяется скопление крупных сосудов с утолщенными стенками. Гепатоциты в пределах образования формируют структуры, напоминающие “ложные дольки” окруженные фиброзными септами.

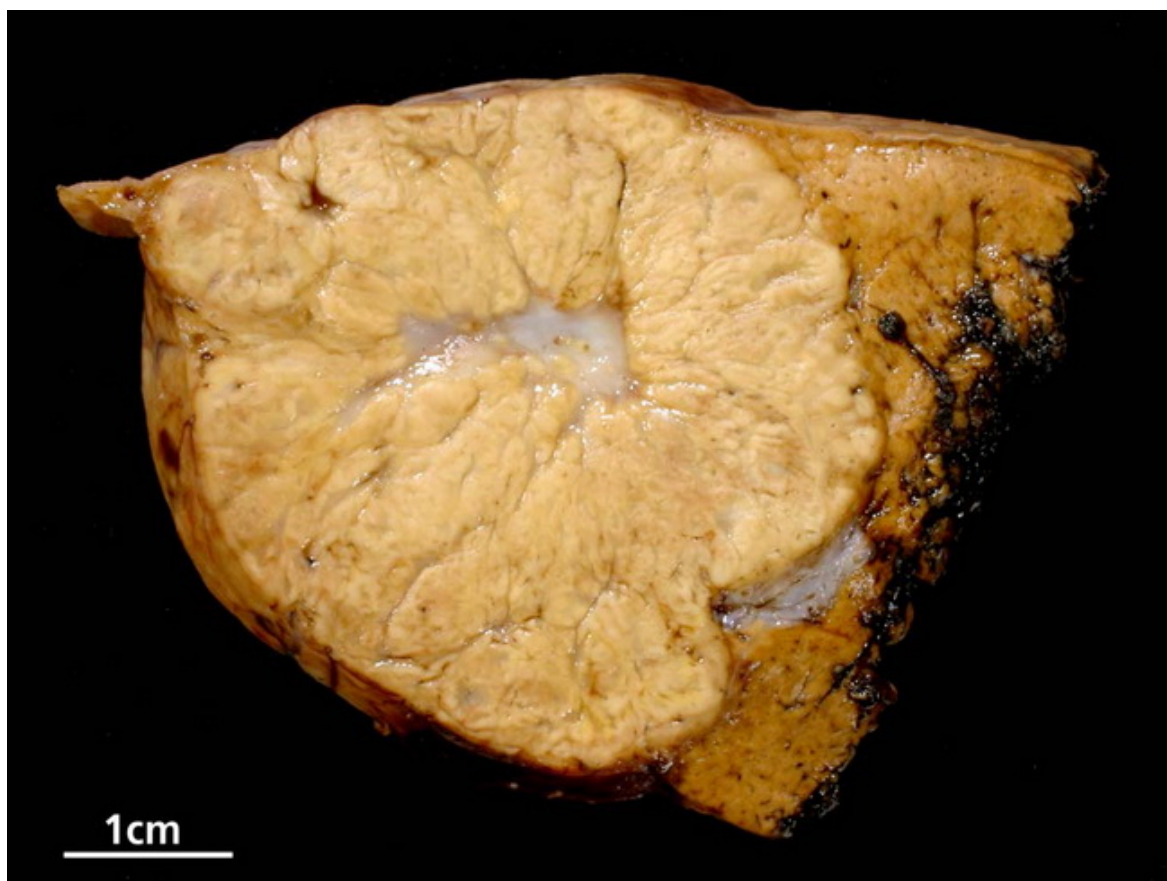


Рис 7.4 Фокальная нодулярная гиперплазия печени. Характерный звездообразный рубец в центре образования.

Гепатоцеллюлярная аденома - доброкачественное новообразование из гепатоцитов. Встречается редко. Чаще наблюдается у женщин, принимавших оральные контрацептивы. После отмены гормонов аденома может регрессировать. ГА представляет собой образование округлой формы, желто-коричневого цвета, может достигать в диаметре 30 см. Образование четко отграничено от окружающей ткани печени, но не имеет капсулы. При больших размерах образование может иметь зеленый цвет, за счет пропитывания желчью. В редких случаях могут наблюдаться множественные аденомы печени, подобные состояния редки и обычно связаны с врожденной мутацией гена HNF1. Микроскопически опухолевая ткань напоминает нормальную ткань печени - гепатоциты формируют трабекулярные структуры толщиной не более двух клеток разделенные синусоидами, имеются рассеянные сосуды, напоминающие центральные вены, однако полностью отсутствуют портальные тракты.

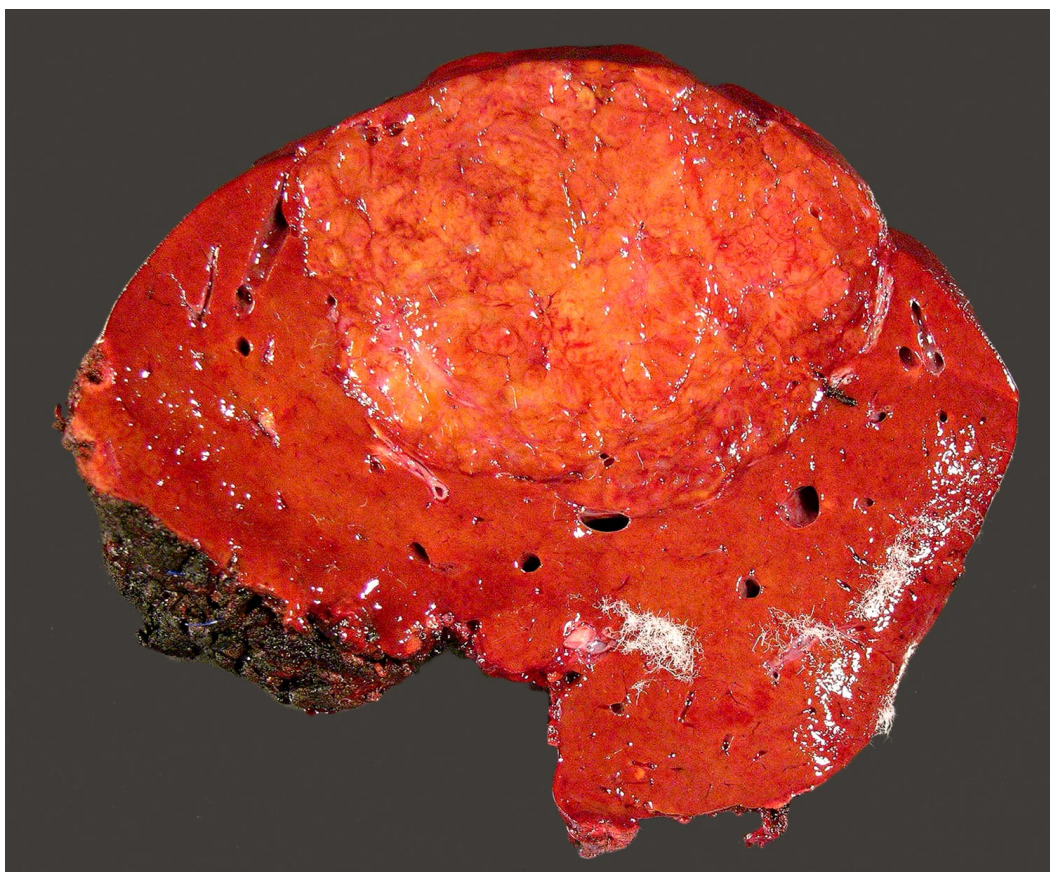


Рис 7.5 Гепатоцеллюлярная аденома.

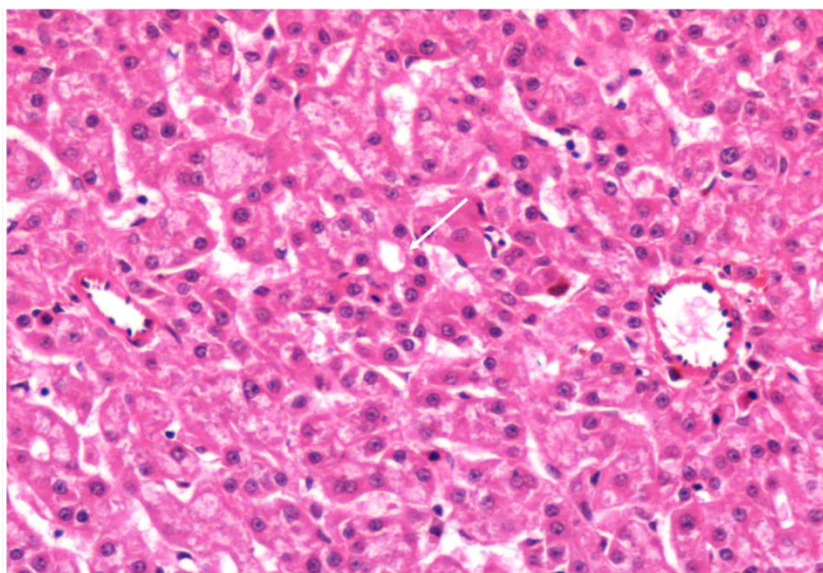


Рис 7.10 Гепатоцеллюлярная аденома. Опухоль представлена правильными тонкими трабекулярными структурами, построенными из гепатоцитов не имеющих признаков атипии.

Гепатоцеллюлярная карцинома - злокачественное новообразование, развившееся из гепатоцитов. ГЦК развивается на фоне хронических заболеваний печени, чаще всего - на фоне цирроза печени любой этиологии. В отличие от аденомы, ГЦК имеет признаки злокачественного новообразования. Макроскопически опухоль выглядит как крупный узел, часто на фоне цирротически измененной печени. С увеличением размера опухолевый узел приобретает неправильную форму и уплотняется. ГЦК обладает инфильтрирующим характером роста, он прорастает в окружающую ткань печени, а выходя за её границы врастает в окружающие печень структуры и органы. Часты внутриорганные метастазы - более мелкие узелки опухолевого роста в отдалении от основного узла. Первые лимфогенные метастазы наблюдаются в лимфатических узлах ворот печени, парааортальных и парапанкреатических лимфатических узлах. После врастания в печеночные вены опухоль дает множественные гематогенные метастазы. При микроскопическом исследовании гепатоциты формируют трабекулярные структуры толщиной превышающие две клетки, встречаются ацинарные структуры, почти не определяющиеся в аденомах. Опухолевые клетки имеют различно выраженные признаки атипии, в зависимости от дифференцировки опухоли - увеличение ядер, их гиперхромия и полиморфизм, наличие митозов. Принято различать высоко-, умеренно-, и низкодифференцированные гепатоцеллюлярные карциномы. Клетки высокодифференцированной опухоли напоминают неопухолевые гепатоциты, клетки низкодифференцированной - крайне полиморфны и совершенно не похожи на нормальные клетки печени. Чем ниже дифференцировка опухоли - тем более атипичными выглядят опухолевые клетки, и тем более злокачественно клиническое течение заболевания.

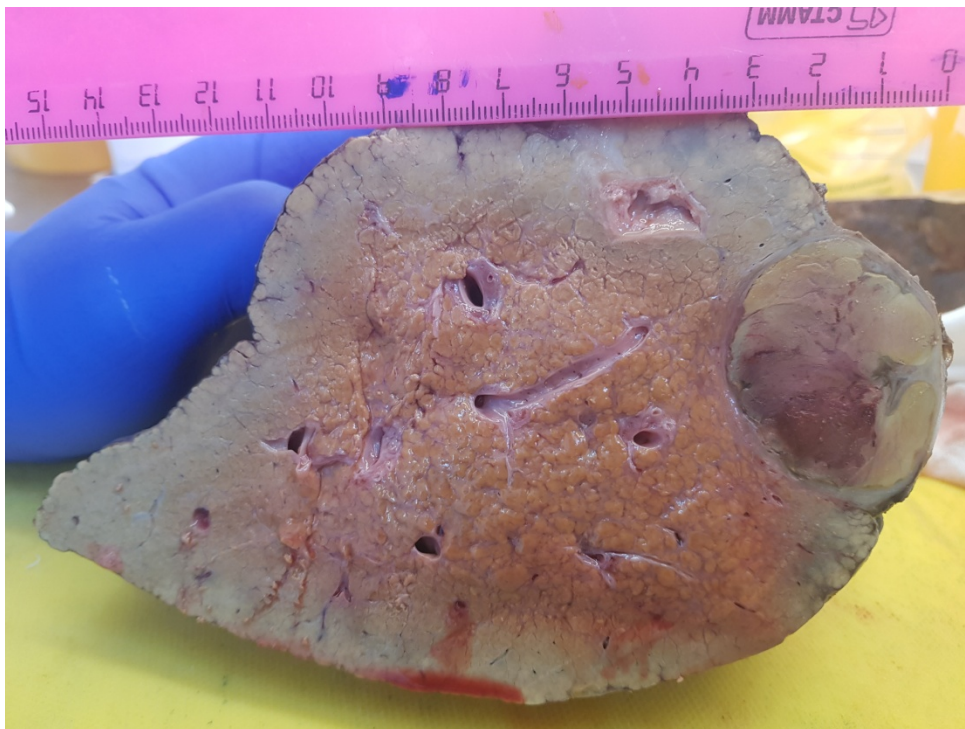


Рис 3.5 Гепатоцеллюлярная карцинома на фоне микронодулярного цирроза печени.

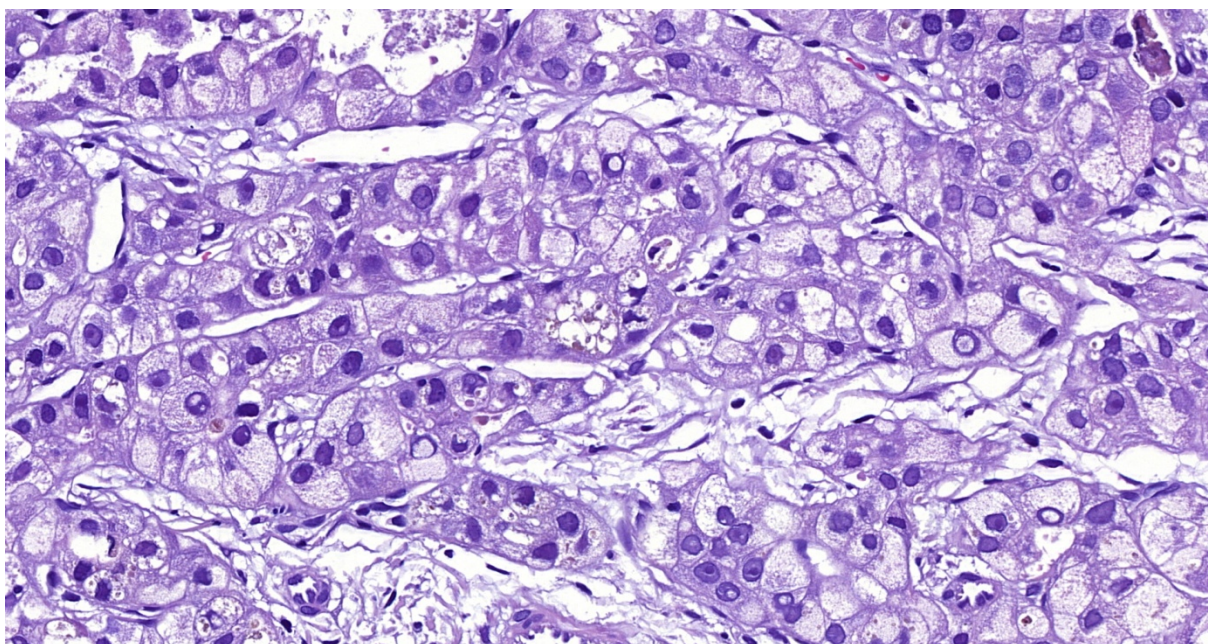


Рис 7.9 Гепатоцеллюлярная карцинома. Опухоль представлена неправильными толстыми трабекулярными структурами, построенными из атипичных эпителиальных клеток, морфологически напоминающих гепатоциты.

Аденома желчных протоков - доброкачественное новообразование, построенное из мелких желчных протоков. Обычно единичное, часто расположено субкапсулярно и не превышает размером 1 см. Эти опухоли не проявляют себя клинически, часто обнаруживаются случайно на аутопсии. При микроскопическом исследовании опухоль построена из правильных однотипных холангиол, хорошо отграничена от ткани печени, но не имеет капсулы.

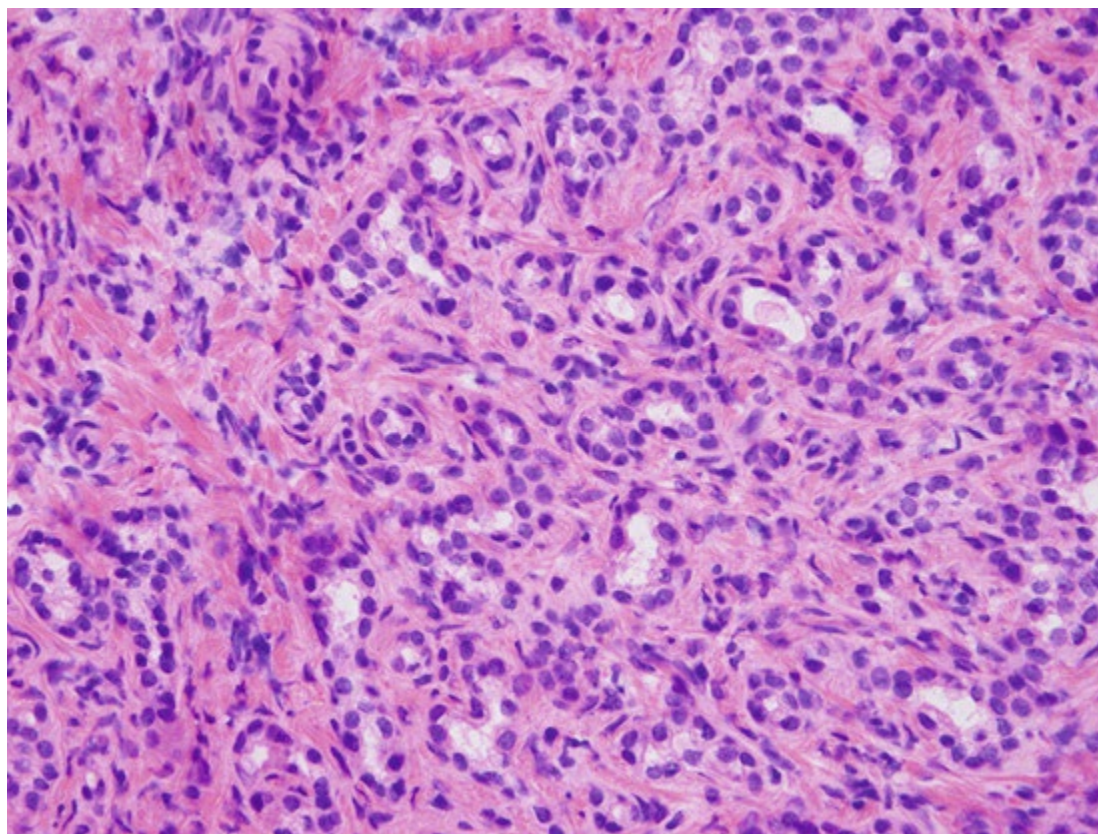


Рис 7.6 Аденома желчных протоков. Опухоль представлена правильными железистыми структурами, выстланными кубовидными эпителиальными клетками не имеющими признаков атипии.

Холангиокарцинома - злокачественное новообразование, происходящее из эпителия желчных протоков. Предрасполагающими факторами для развития холангиокарциномы могут являться - вирусные гепатиты, заболевания, проявляющиеся хроническим повреждением желчных протоков, такие как первичный склерозирующий холангит или инвазия печени паразитами. В нашем регионе достаточно распространен описторхоз - заболевание из группы трематодозов, вызываемое плоскими червями из рода *Opisthorchis*. Черви заселяют желчные протоки, вызывая хроническое воспаление в их стенках.

Холангиокарцинома делится на два типа: внутripеченочную - развившуюся из эпителия желчных протоков непосредственно в печени; внепеченочную - развившуюся в протоках за пределами печени.

Внутripеченочная ХК может иметь макроскопический вид узла неправильной формы, плотного, белого или серого цвета, либо имеет разветвлённый тип роста, распространяясь по предсуществующим желчным протокам и не имеет узла. Как и гепатоцеллюлярная карцинома опухоль инфильтрирует ткань печени и, прорастая сквозь неё, врастает в окружающие ткани. Для неё также характерно лимфогенное и гематогенное метастазирование.

Внепеченочная ХК выглядит в виде неравномерного утолщения желчного протока и характеризуется перидуктальным ростом. Эта форма ХК не достигает большого размера, поскольку рано проявляется клинически в виде механической желтухи, обтурируя крупный желчный проток. Одной из частых локализаций внепеченочной ХК является место слияния правого и левого желчного протока. Такая ХК называется “опухолью Клацкина”.

Холангиокарцинома развивается из железистого эпителия и по сути является аденокарциномой. Микроскопически ХК состоит из атипичных железистых структур.



Рис 7.8 Внутripеченочная холангиокарцинома. В препарате видно, что опухоль исходит из крупного желчного протока. Опухоль имеет неправильную форму и чёткие границы с окружающей тканью печени. Не имеет капсулы. В окружающей ткани печени отсутствуют признаки цирроза печени.

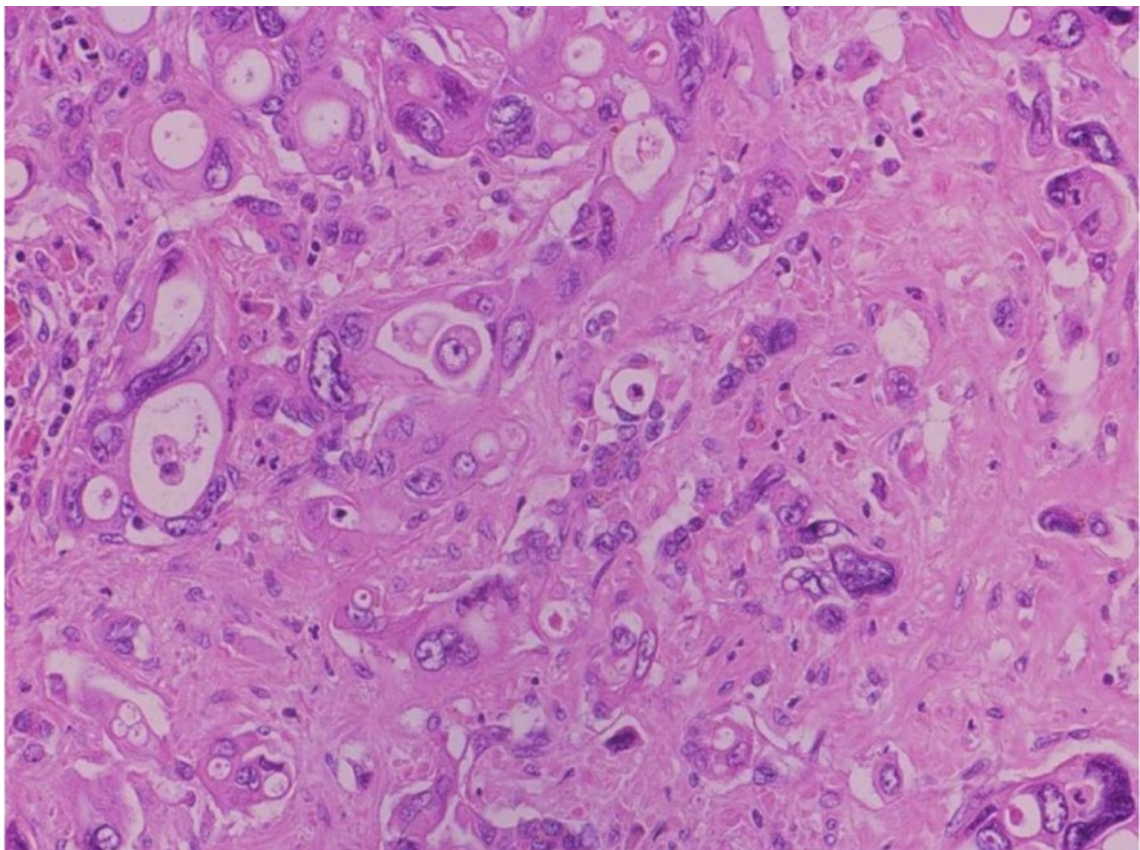


Рис 7.7 Холангиокарцинома. Опухоль представлена неправильными железистыми структурами, построенными из атипичных эпителиальных клеток. Окраска: Г-Э