Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение

высшего образования "Красноярский государственный медицинский

университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого"

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра патологической анатомии имени профессора П.Г.Подзолкова

с курсом ПО

Реферат на тему:

Болезни печени.

Выполнил: ординатор 2-го года

Корнюшин Дмитрий Константинович

Проверил:

Зав. кафедрой, КМН,

Хоржевский Владимир Алексеевич

2023г

# Введение.

Болезни печени чрезвычайно разнообразны. Они могут быть наследственными и приобретенными, первичными ( собственно заболевания печени) и вторичные (поражения печени при других заболеваниях). К заболеваниям печени нередко ведут инфекции (вирусный гепатит, острая желтая лихорадка, лептоспирозы, описторхоз, тифы и т.д.) и интоксикации как эндогенной (уремия, тиреотоксикоз), так и экзогенной природы (алкоголь, гепатотропные яды, пищевые отравления). Большое значения имеют расстройства кровообращения (шок, хронический венозный застой), нарушения питания (белковое и витаминное голодание) и обмен веществ (обменные заболевания печени).

Патологическая анатомия заболеваний печени в последние десятилетия уточнена и

дополнена новыми данными в связи с изучением материалов биопсии печени, которая широко используется для диагностических целей. Морфологические изменения печени, лежащие в основе ее заболеваний, могут быть представлены дистрофией и некрозом гепатоцитов, воспалением стромы (портальные тракты, синусоиды) и желчных протоков, дисрегенераторными и опухолевым и процессами. В тех случаях, когда в печени преобладают дистрофия и некроз гепатоцитов, говорят о гепатозах, а при воспалении -- о гепатитах. Дисрегенераторные процессы с исходом в склероз и перестройку печеночной ткани лежат в основе цирроза печени, на фоне которого нередко развивается рак печени.

# Токсическая дистрофия печени.

Токсическая дистрофия - острое, реже хроническое, заболевание, характеризующееся прогрессирующим массивным некрозом печени и печеночной недостаточностью.

Этиология и патогенез. Массивный некроз печени развивается чаще всего при экзогенных (отравление недоброкачественными пищевыми продуктами, грибами, гелиотропом,

фосфором, мышьяком и др.) и эндогенных (токсикоз беременности, тиреотоксикоз) интоксикациях. Он встречается и при вирусном гепатите как выражение его злокачественной (молниеносной) формы. В патогенезе основное значение придается гепатотоксическому действию яда (вируса). Определенную роль могут играть аллергические и аутоаллергические факторы.

Патологическая анатомия. Изменения печени различны в разные периоды болезни, занимающей обычно около 3 недель. В первые дни печень несколько увеличена, плотноватая или дряблая и приобретает ярко-желтую окраску как на поверхности, так и на разрезе. Затем она прогрессивно уменьшается («тает на глазах»), становится дряблой, а капсула - морщинистой; на разрезе ткань печени серая, глинистого вида.

Микроскопически в первые дни отмечается жировая дистрофия гепатоцитов центров долек, быстро сменяющаяся их некрозом и аутолитическим распадом с образованием

жиробелкового детрита, в котором находят кристаллы лейцина и тирозина. Прогрессируя, некротические изменения захватывают к концу 2-й недели болезни все отделы долек; лишь на периферии их остается узкая полоса гепатоцитов в состоянии жировой

дистрофии. Эти изменения печени характеризуют стадию желтой дистрофии.

На 3-й неделе болезни печень продолжает уменьшаться в размерах и становится красной. Эти изменения связаны с тем, что жиробелковый детрит печеночных долек подвергается фагоцитозу и резорбируется; в результате оголяется ретикулярная строма с резко расширенными переполненными кровью синусоидами; клетки сохраняются лишь на периферии долек. Изменения печени на 3-й неделе болезни характеризуют стадию красной дистрофии.

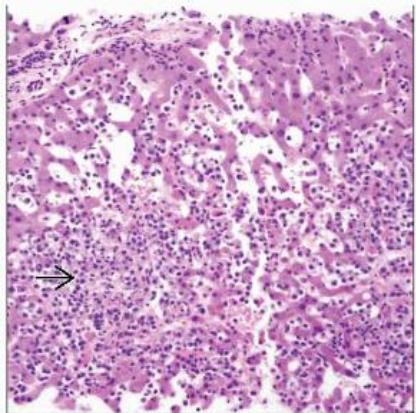
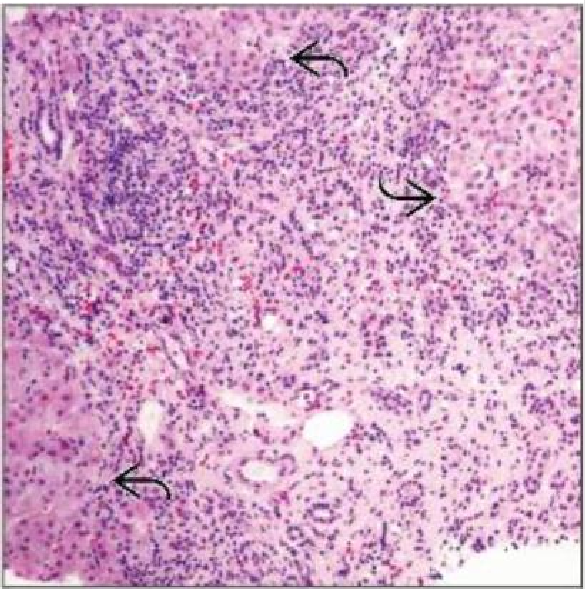
При массивном некрозе печени отмечаются желтуха, гиперплазия околопортальных лимфатических узлов и селезенки (иногда она напоминает септическую), множественные кровоизлияния в кожу, слизистые и серозные оболочки, легкие, некроз эпителия канальцев почек, дистрофические и некробиотические изменения в поджелудочной

железе, миокарде, ЦНС.

При прогрессирующем некрозе печени больные умирают обычно от острой печеночной или почечной (гепаторенальный синдром) недостаточности. В исходе токсической

дистрофии может развиться постнекротический цирроз печени.

Хроническая токсическая дистрофия печени наблюдается в тех редких случаях, когда болезнь рецидивирует. В финале также развивается постнекротический цирроз печени.



# Гепатоз.

Гепатоз - заболевание печени, характеризующееся дистрофией и некрозом гепатоцитов; он может быть как наследственным, так и приобретенным. Большую группу

наследственных гепатозов составляют так называемые обменные заболевания печени. Они возникают в связи с нарушением обмена белков и аминокислот (цистиноз и аминоацидурия, или синдром Дебре-де Тони-Фанкони), жиров (наследственные

липидозы), углеводов (гликогенозы), пигментов (наследственный пигментный гепатоз, порфирии),минералов (гемохроматоз, гепатоцеребральная дистрофия, или болезнь Вильсона-Коновалова). Многие из наследственных гепатозов являются болезнями накопления и заканчиваются развитием цирроза печени. Приобретенные гепатозы в зависимости от характера течения могут быть острыми или хроническими. Наибольшее значение среди острых гепатозов имеет токсическая дистрофия, или прогрессирующий массивный некроз печени, а среди хронических - жировой гепатоз.

Жировой гепатоз

Жировой гепатоз (синонимы: жировая дистрофия печени, жировая инфильтрация, или ожирение, печени; стеатоз печени) - хроническое заболевание, характеризующееся повышенным накоплением жира в гепатоцитах.

Этиология и патогенез. К жировому гепатозу ведут токсические воздействия на печень (алкоголь, инсектициды, некоторые лекарственные средства), эндо-кринно-

метаболические нарушения (сахарный диабет, общее ожирение), нарушения питания (недостаточность липотропных факторов, квашиоркор, употребление с пищей

избыточного количества жиров и углеводов) и гипоксия (сердечно-сосудистая, легочная недостаточность, анемии и т. д.).

Основное значение в развитии жирового гепатоза имеет хроническая алкогольная интоксикация. Развивается алкогольный стеатоз печени. Установлено непосредственное действие этанола на печень. Прямое окисление становится в этих условиях наиболее

адекватным. В результате синтез триглицеридов в печени усиливается, мобилизация

жирных кислот из жировых депо повышается, а использование жирных кислот в печени снижается. Образующиеся триглицериды являются инертными соединениями и не мешают синтетическим процессам, происходящим в гепатоцитах. Это объясняет

длительность стеатоза печени при алкогольной интоксикации.

Для развития жирового гепатоза имеет значение количество выпиваемого алкоголя и длительность его употребления (годами), хотя имеются большие индивидуальные различия в способности печени метаболизировать алкоголь.

Патологическая анатомия. Печень при стеатозе большая, желтая или красно-коричневая, поверхность ее гладкая. В гепатоцитах определяется жир, относящийся к триглицеридам. Ожирение гепатоцитов может быть пылевидным, мелко- и крупнокапельным. Капля липидов оттесняет относительно сохранные органеллы на периферию клетки, которая становится перстневидной. Жировая инфильтрация может охватывать единичные гепатоциты (так называемое диссеминированное ожирение), группы гепатоцитов (зональное ожирение) или всю паренхиму печени (диффузное ожирение). В одних случаях (интоксикации, гипоксия) ожирение печеночных клеток развивается преимущественно центролобулярно, в других (белково-витаминная недостаточность, общее ожирение) - преимущественно перипортально. При резкой жировой инфильтрации печеночные клетки погибают, жировые капли сливаются и образуют расположенные внеклеточно жировые кисты, вокруг которых возникает клеточная реакция, разрастается соединительная ткань.

Различают три стадии жирового гепатоза:

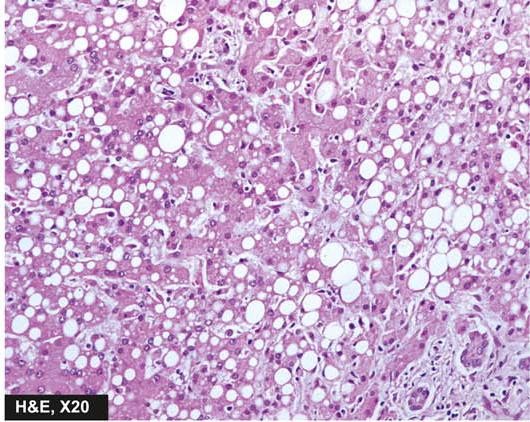
* простое ожирение, когда деструкция гепатоцитов не выражена и мезенхимально- клеточная реакция отсутствует;
* ожирение в сочетании с некробиозом гепатоцитов и мезенхимально-клеточной реакцией;
* ожирение с начинающейся перестройкой дольковой структуры печени.

Третья стадия стеатоза печени необратима и рассматривается как предцирротическая.

Эволюция жирового гепатоза в цирроз портального типа прослежена при повторных

биопсиях печени и доказана в эксперименте. При развитии цирроза на фоне стеатоза жиры из гепатоцитов исчезают. При стеатозе печени возможна желтуха. В ряде случаев

жировой гепатоз сочетается с хроническим панкреатитом, невритами.



# Гепатит.

Гепатит - заболевание печени, в основе которого лежит ее воспаление, выражающееся как в дистрофических и некробиотических изменениях паренхимы, так и в инфильтрации стромы.

Гепатит может быть первичным, т. е. развиваться как самостоятельное заболевание, или вторичным, как проявление другой болезни. В зависимости от характера течения различают острый и хронический гепатит.

Патологическая анатомия острого и хронического гепатитов различна. Острый гепатит может быть экссудативным и продуктивным.

При экссудативном гепатите в одних случаях (например, при тиреотоксикозе) экссудат имеет серозный характер и пропитывает строму печени (серозный гепатит), в других -- экссудат гнойный (гнойный гепатит) может диффузно инфильтрировать портальные тракты (например, при гнойном холангите и холангиолите) или образовывать гнойники (пилефлебитические абсцессы печени при гнойном аппендиците, амебиазе, метастатические абсцессы при септикопиемии).

Острый продуктивный гепатит характеризуется дистрофией и некрозом гепатоцитов различных отделов дольки и реакцией ретикулоэндотелиальной системы печени. В результате образуются гнездные или разлитые инфильтраты пролиферирующих

звездчатых эндотелиоцитов (так называемых купферовских клеток), эндотелия, к которым примешиваются гематогенные элементы. Внешний вид печени при остром гепатите зависит от характера развивающегося воспаления.

Хронический гепатит характеризуется клеточной инфильтрацией стромы, деструкцией паренхиматозных элементов, склерозом и регенерацией печеночной ткани.

Эти изменения могут быть представлены в различных сочетаниях, что позволяет выделить три морфологических вида хронического гепатита: активный (агрессивный), персистирующий и холестатический. При хроническом активном (агрессивном) гепатите

резкая дистрофия и некроз гепатоцитов (деструктивный гепатит) сочетаются с

выраженной клеточной инфильтрацией, которая не только захватывает склерозированные портальные и перипортальные поля, но и проникает внутрь дольки.

При хроническом персистирующем гепатите дистрофические изменения гепатоцитов отсутствуют или слабо выражены, характерна лишь очаговая клеточная инфильтрация портальных полей, реже - внутридольковой стромы.

При хроническом холестатическом гепатите наиболее выражены холестаз, холангит и холангиолит, сочетающиеся с межуточной инфильтрацией и склерозом стромы, а также с дистрофией и некробиозом гепатоцитов.

Печень при хроническом гепатите, как правило, увеличена и плотна. Капсула ее очагово или диффузно утолщена, белесовата. Ткань печени на разрезе имеет пестрый вид.

Этиология и патогенез. Этиология вторичного гепатита, т. е. гепатита как проявления другой болезни, чрезвычайно разнообразна. Это инфекции (желтая лихорадка, цитомегалия, брюшной тиф, дизентерия, малярия, туберкулез, сепсис), интоксикации (тиреотоксикоз, гепатотоксические яды), поражения желудочно-кишечного тракта, системные заболевания соединительной ткани и т. д.

Возникновение первичного гепатита, т. е. гепатита как самостоятельного заболевания, чаще всего связано с воздействием гепатотропного вируса (вирусный гепатит), алкоголя (алкогольный гепатит) или лекарств (медикаментозный, лекарственный гепатит).

Причиной хронического холестатического гепатита становятся те факторы, которые ведут к внеклеточному холестазу и подпеченочной желтухе, определенное значение имеют и медикаменты (метилтестостерон, производные фенотиозина и т. д.).

Среди первичных гепатитов наибольшее значение имеют вирусный (эпидемический) гепатит и алкогольный гепатит. В развитии острого вирусного и алкогольного гепатита велика роль повреждающего действия вируса и этанола.

Хронический гепатит в подавляющем большинстве случаев связан с острым. Однако он может развиться и самостоятельно.

Прогрессирование гепатита, возникновение его хронических форм связывают с аутоиммунными механизмами, которые наиболее ярко представлены при хроническом активном (агрессивном) гепатите.

Исход гепатита зависит от распространенности процесса, степени поражения печени и ее репаративных возможностей.

В легких случаях возможно полное восстановление структуры печеночной ткани. При остром массивном повреждении печени, как и при хроническом течении гепатита, возможно развитие цирроза.

Вирусный гепатит

Вирусный гепатит - вирусное заболевание, характеризующееся преимущественно поражением печени и пищеварительного тракта. Болезнь названа именем С. П. Боткина

(болезнь Боткина), который в 1888 г. впервые выдвинул научно обоснованную концепцию в отношении ее этиологии и патогенеза (инфекционная желтуха).

Этиология и эпидемиология. Возбудителями гепатита являются вирусы А (НАV), В (НВV) и дельта (НDV).

НАV - РНК -содержащий вирус гепатита А - вызывает вирусный гепатит А. Путь передачи инфекции фекально-оральный от больного человека или вирусоносителя

(инфекционный гепатит). Инкубационный период составляет 15-45 дней. Для этого типа гепатита характерны эпидемические вспышки (эпидемический гепатит). Течение гепатита А, как правило, острое, поэтому он не ведет к развитию цирроза печени.

НВV вызывает вирусный гепатит В, для которого характерен чрескожный механизм

передачи: переливание крови, инъекции, татуировка (сывороточный гепатит). Источником инфекции служит больной человек или вирусоноситель. Инкубационный период продолжается 25-180 дней (гепатит с длительным инкубационным периодом). Вирусный гепатит В, который может быть как острым, так и хроническим, широко распространен во всех странах мира, причем отмечается тенденция к его учащению. Он - частый спутник СПИДа.

HDV, который является дефектным РНК-вирусом (для его репликации требуется

«вспомогательная функция» НВV или других гепатовирусов), вызывает вирусный дельта- гепатит. Он может возникать одновременно с вирусным гепатитом В или быть проявлением суперинфекции у носителей НВV. Протекая остро или хронически, дельта- гепатит утяжеляет вирусный гепатит В.

Выделяют также гепатит ни А ни В, возбудитель которого не идентнфицирован. Полагают, что эту форму гепатита вызывают два возбудителя с различными сроками инкубации в организме и разными путями передачи (энтеральный, парентеральный). В 50% случаев он имеет хроничеcкое течение.

Наибольшее эпидемиологическое и клиническое значение среди вирусных гепатитов имеет вирусный гепатит В.

Вирусный гепатит В

Этиология. Вирусом гепатита В считают ДНК-содержащий вирус (частица Дейна), включающий три антигенные детерминанты:

1. поверхностный антиген (HBsAg);
2. сердцевидный антиген (HBcAg), с которым связывают патогенность вируса;
3. HBeAg, который расценивают как маркер ДНК-полимеразы.

Антигены вируса В можно выявить в тканях с помощью гистологических (окраски альдегидфуксином, орсеином) или иммуногистохимических методов (использование антисывороток к HBsAg, HBcAg, HBeAg).

Патогенез. В настоящее время принята вирусно-иммуногенетическая теория патогенеза вирусного гепатита типа В, согласно которой разнообразие его форм связывают с особенностями иммунного ответа на внедрение вируса. Считают, что вслед за первичной репродукцией вируса в регионарных лимфатических узлах (регионарный лимфаденит) наступает вирусемия, причем вирус переносится эритроцитами, что ведет к их

повреждению, появлению антиэритроцитарных антител. Вирусемия обусловливает генерализованную реакцию лимфоцитарной и макрофагальной систем (лимфоаденопатия, гиперплазия селезенки, аллергические реакции). Гепатотропность вируса позволяет

объяснить избирательную его локализацию в гепатоцитах. Однако непосредственным цитопатическим действием вирус гепатита В не обладает. Повреждение гепатоцитов обусловлено иммунным цитолизом (реакция эффекторных клеток иммунной системы на антигены вируса), который поддерживается возникающей аутоиммунизацией, Индукция иммунного цитолиза осуществляется иммунными комплексами, содержащими главным образом HBsAg. Иммунный цитолиз гепатоцитов может быть как клеточным (Т-клеточная цитотоксичность в отношении HBsAg), так и антителозависимым (осуществляется К- клетками). Аутоиммунизация связана со специфическим печеночным липопротеином, возникающим в результате репликации вируса в гепатоцитах и выступающим в роли аутоантигена. Иммунный цитолиз ведет к некрозу, который может захватывать различную площадь печеночной паренхимы. В связи с этим различают несколько типов некроза гепатоцитов при вирусном поражении печени:

1. пятнистые, при которых некроз имеет характер цитолитического (колликвационного) или «ацидофильного» (коагуляционного);
2. ступенчатые, обусловленные периполезом или эмпериополезом лимфоцитов;
3. сливающиеся, которые могут быть мостовидными (центроцентральные, центропортальные, портопортальные), субмассивными (мультилобулярными) и массивными.

Классификация. Различают следующие клинико-морфологические формы вирусного гепатита:

1. острую циклическую (желтушную);
2. безжелтушную;
3. некротическую (злокачественную, фульминантную, молниеносную);
4. холестатическую;
5. хроническую.

При первых четырех формах речь идет об остром гепатите.

Патологическая анатомия. При острой циклической (желтушной) форме вирусного гепатита морфологические изменения зависят от стадии заболевания (стадии разгара и выздоровления).

В стадию разгара заболевания (1-2-я неделя желтушного периода) печень (данные лапароскопии) становится увеличенной. плотной и красной, капсула ее напряжена (большая красная печень).

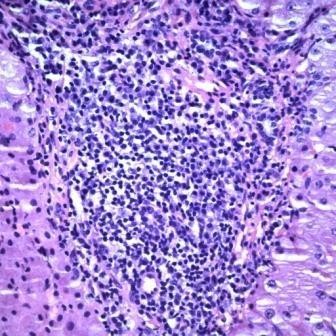
При микроскопическом исследовании (биоптаты печени) отмечаются нарушение

балочного строения печени и выраженный полиморфизм гепатоцитов (встречаются

двуядерные и многоядерные клетки), часто в клетках видны фигуры митоза. Преобладает гидропическая и баллонная дистрофия гепатоцитов, в различных отделах долек встречаются очаговые (пятнистые) и сливные некрозы гепатоцитов, тельца Каунсильмена в виде округлых эозинофильных гомогенных образований с пикнотичным ядром или без

ядра (они представляют собой гепатоциты в состоянии коагуляционного некроза с резко уменьшенными в размерах органеллами - «мумифицированные гепатоциты»).

Портальная и внутридольковая строма диффузно инфильтрирована лимфоцитами и макрофагами с примесью плазматических клеток, эозинофильных и нейтрофильных лейкоцитов. Число звездчатых ретикулоэндотелиоцитов значительно увеличено. Клетки инфильтрата выходят из портальной стромы в паренхиму дольки и разрушают гепатоциты пограничной пластинки, что ведет к появлению перипортальных ступенчатых некрозов. В различных отделах долек много переполненных желчью капилляров.



Следует особо подчеркнуть разрушение мембран гепатоцитов, что ведет к

«ферментативному взрыву» при остром вирусном гепатите, повышению в сыворотке крови активности аминотрансфераз, являющихся маркерами клеточного цитолиза.

В стадию выздоровления (4-5-я неделя заболевания) печень приобретает нормальные размеры, гиперемия ее уменьшается; капсула несколько утолщена, тусклая, между капсулой и брюшиной встречаются небольшие спайки.

При микроскопическом исследовании находят восстановление балочного строения долек, уменьшение степени некротических и дистрофических изменений. Выражена регенерация гепатоцитов, много двуядерных клеток во всех отделах долек. Лимфомакрофагальный инфильтрат в портальных трактах и внутри долек становится очаговым. На месте сливных некрозов гепатоцитов находят огрубение ретикулярной сгромы и разрастание коллагеновых волокон. Пучки коллагеновых волокон обнаруживают также вперисинусоидальных пространствах.

При острой циклической форме гепатита частицы вируса и антигены обычно не находят в ткани печени. Лишь при затянувшемся течении гепатита в единичных гепатоцигах и макрофагах иногда обнаруживают HBsAg.

При безжелтушной форме гепатита изменения печени по сравнению с острой циклической формой выражены меньше, хотя при лапароскопии находят картину

большой красной печени (возможно поражение лишь одной доли). Микроскопическая картина иная: баллонная дистрофия гепатоцитов, очаги их некроза, тельца Каунсильмена встречаются редко, резко выражена пролиферация звездчатых ретикулоэндотелиоцитов; воспалительный лимфомакрофагальный и нейтрофильный инфильтрат хотя и захватывает все отделы долек и портальные тракты, но не разрушает пограничную пластинку; холестаз отсутствует.

Для некротической (злокачественной, фульминантной или молниеносной) формы вирусного гепатита характерен прогрессирующий некроз паренхимы печени. Поэтому печень быстро уменьшается в размерах, капсула ее становится морщинистой, а ткань - серо-коричневой или желтой. При микроскопичском исследовании находят мостовидные или массивные некрозы печени. Среди некротических масс встречаются тельца Каунсильмена, скопления звездчатых ретикулоэндотелиоцитов, лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов. Резко выражен стаз желчи в капиллярах. Гепатоциты определяются лишь в сохранившейся паренхиме на периферии долек, они в состоянии гидропической или

баллонной дистрофии. В участках, где некротические массы резорбированы и обнаружена ретикулярная строма, просветы синусоидов реко расширены, полнокровны; там же видны многочисленные кровоизлияния.

Если больные не погибают в острый период от печеночной комы, у них формируется постнекротический крупноузловой цирроз печени.

Холестатическая форма гепатита встречается преимущественно у лиц пожилого возраста. В основе ее лежат внутрипеченочный холестаз и воспаление желчных протоков. При лапароскопии находят изменения, подобные большой красной печени, но печень с очагами желто-зеленой окраски и подчеркнутым дольковым рисунком. При микроскопическом исследовании преобладают явления холестаза: желчные капилляры и желчные протоки портальных трактов переполнены желчью, желчный пигмент накапливается как в гепатоцитах, так и в звездчатых ретикулоэндотелиоцитах. Холестаз сочетается с воспалением желчных протоков (холангиты, холангиолиты). Гепатоциты центральных отделов долек в состоянии гидропической или баллонной дистрофии, встречаются тельца Каунсильмена. Портальные тракты расширены, инфильтрированы преимущественно лимфоцитами, макрофагами, нейтрофилами.

Хроническая форма вирусного гепатита представлена активным или персистирующим гепатитом (возможен и лобулярный гепатит).

Для хронического активного гепатита характерна клеточная инфильтрация портальной, перипортальной и внутридольковой склерозированной стромы печени. Особенно характерно проникновение инфильтрата из лимфоцитов, макрофагов, плазматических клеток через пограничную пластинку в печеночную дольку, что ведет к повреждению гепатоцитов. Развиваются дистрофия (гидропическая, баллонная) и некроз гепатоцитов (деструктивный гепатит), осуществляемый эффекторными клетками иммунной системы (иммунный цитолиз). Некрозы могут быть ступенчатыми, мостовидными и субмассивными (мультилобулярными). Степень распространенности некроза является

критерием степени активности (тяжести) заболевания. Деструкция гепатоцитов сочетается с очаговой или диффузной пролиферацией звездчатых ретикулоэндотелиоцитов и клеток холангиол. При этом регенерация паренхимы печени оказывается несовершенной, развиваются склероз и перестройка ткани печени.

В гепатоцитах при электронно-микроскопическом, иммуногистохимическом и светооптическом (окраска орсеином) исследовании выявляются маркеры вируса гепатита В - HBsAg и HBcAg. Гепатоциты, содержащие HBsAg, напоминают матовое стекло (матово-стекловидные гепатоциты; ядра гепатоцитов, содержащих HBcAg, выглядят как бы посыпанными песком ("песочные ядра"). Эти гистологические признаки также становятся этиологическими маркерами гепатита В. При хроническом активном гепатите находят очаговую экспрессию HBcAg. Хронический активный гепатит, как правило, прогрессирует в постнекротический крупноузловой цирроз печени.

Хронический персистирующий гепатит характеризуется инфильтрацией лимфоцитами, гистиоцитами и плазматическими клетками склерозированных портальных полей. Редко очаговые гистиолимфоцитарные скопления встречаются внутри долек, где отмечаются гиперплазия звездчатых ретикулоэндотелиоцитов и очаги склероза ретикулярной стромы. Пограничная пластинка, как и структура печеночных долек, как правило, сохранена.

Дистрофические изменения гепатоцитов выражены минимально или умеренно

(гидропическая дистрофия), некроз гепатоцитов встречается редко. В печени выявляются маркеры антигенов вируса гепатита В: матово-стекловидные гепатоциты, содержащие HBsAg, реже - «песочные» ядра с HBcAg, тельца Каунсильмена. При хроническом персистирующем гепатите возможна не только очаговая, но и генерализованная экспрессия HBcAg; она может и отсутствовать.

Хронический персистирующий гепатит очень редко прогрессирует в цирроз печени и только в тех случаях, когда трансформируется в активный гепатит.

Внепеченочные изменения при вирусном гепатите проявляются желтухой и множественными кровоизлияниями в коже, серозных и слизистых оболочках, увеличением лимфатических узлов, особенно брыжеечных, и селезенки за счет гиперплазии ретикулярных элементов. При остром гепатите довольно часто возникает катаральное воспаление слизистой оболочки верхних дыхательных путей и пищеварительного тракта. В эпителии почечных канальцев, мышечных клетках сердца и нейронах ЦНС находят дистрофические изменения. При хроническом активном гепатите развиваются системные поражения экзокринных желез (слюнных, желудка, кишечника, поджелудочной железы) и сосудов (васкулиты, гломерулонефрит).

Смерть при вирусном гепатите наступает от острой (некротическая форма) или хронической (хронический активный гепатит с исходом в цирроз) печеночной недостаточности. В ряде случаев развивается гепаторенальный синдром.

В соответствии с решением Всемирного конгресса гастроэнтерологов (Лос-Анджелес, 1994) предлагается выделять следующие хронические гепатиты:

По этиологии:

1. вирусный гепатит (хронический вирусный гепатит B, C, D, хронический вирусный гепатит неизвестного типа);
2. аутоиммунный гепатит;
3. хронический медикаментозный гепатит;
4. алкогольный гепатит;
5. токсический гепатит;
6. криптогенный (идиопатический) хронический гепатит. Морфологически:
7. хронический активный гепатит (агрессивный) с различной степенью активности (с умеренной активностью; с резко выраженной активностью; некротизирующая форма; с внутрипеченочным холестазом);
8. хронический персистирующий гепатит;
9. хронический лобулярный гепатит. По фазе течения:
10. обострение;
11. ремиссия.

Ряд других заболеваний печени может иметь клинические и гистологические черты хронического гепатита:

1. первичный билиарный цирроз;
2. болезнь Вильсона--Коновалова;
3. первичный склерозирующий холангит;
4. альфа-1-антитрипсиновая недостаточность печени. Внепеченочные изменения при вирусном гепатите

Наиболее подробно внепеченочные осложнения изучены при вирусном гепатите В. Их патология оказывается так или иначе причинно связанной с образованием и отложением в тканях т. н. иммунных комплексов. Клиническими проявлениями таких внепеченочных поражений при гепатите В считают:

1. артриты;
2. узелковые полиартерииты;
3. гломерулонефриты;
4. ревматические полимиалгии;
5. вторичные смешанные криоглобулинемии, и
6. папулезные акродерматиты детей (синдром Джианотти-Крости).

Медикаментозные поражения печени составляют 9,5 % всех побочных лекарственных реакций, однако тяжесть нарушений может быть настолько резко выражена, что приводит в отдельных случаях к развитию острой печеночной недостаточности. Более 1000 различных лекарственных препаратов могут вызывать повреждения печени. Поражению печени могут способствовать назначение лекарств в предельно высоких терапевтических дозах, одновременный прием нескольких препаратов, повторные курсы лечения,

длительность терапии. Более высокий риск нарушения функции печени отмечается у лиц пожилого возраста и в раннем детском возрасте в связи с пониженной способностью

инактивации медикаментов. Имеют значение алкоголизм, ожирение и недостаточность питания.

Механизм повреждения

Выделяют три механизма медикаментозного поражения печени:

* прямое токсическое действие препарата на клетки печени;
* токсическое действие метаболитов лекарственных средств;
* иммуноаллергические поражения печени.

Прямое токсическое действие препаратов на гепатоциты в настоящее время встречается крайне редко, вследствие ужесточения контроля за побочным действием лекарственных препаратов. В качестве примера лекарственного средства, вызывающего подобные негативные эффекты, можно привести препарат галотан.

Токсическое действие метаболитов лекарственных средств можно представить в следующей последовательности: первая фаза -- метаболизм лекарственных препаратов; вторая фаза - биотрансформация лекарственных метаболитов; экскреция продуктов

биотрансформации с желчью или мочой.

Первая фаза. Основная система, метаболизирующая лекарства, расположена в микросомальной фракции гепатоцитов -- гладкой эндоплазматической сети. К ней относятся монооксигеназы со смешанной функцией, цитохром С -- редуктаза, цитохром Р450. Кофактором служит восстановленный НАДФ в цитозоле. Лекарства подвергаются гидроксилированию или окислению, что обеспечивает усиление их поляризации.

Система гемопротеинов Р450, расположенная в эндоплазматической сети гепатоцитов, обеспечивает метаболизм лекарств. При этом образуются токсичные метаболиты.

Идентифицированы по меньшей мере 50 изоферментов системы Р450, и нет сомнений, что на самом деле их еще больше. У человека метаболизм лекарств обеспечивают цитохромы, относящиеся к трем семействам: P450-I, P450-II, P450-III .

Увеличение содержания ферментов системы цитохрома Р450 в результате индукции приводит к повышению выработки токсичных метаболитов. Когда два активных препарата конкурируют за один участок связывания на ферменте, метаболизм препарата с меньшей аффинностью замедляется и срок его действия увеличивается. Этанол индуцирует синтез Р450-II-Е1 и тем самым увеличивает токсичность парацетамола.

Повреждение клеток печени редко бывает обусловлено самим лекарственным препаратом. Токсичность парацетамола увеличивается и при лечении изониазидом, который также индуцирует синтез Р450-II-Е1. Некроз наиболее выражен в зоне 3, где отмечается самая высокая концентрация ферментов, метаболизирующих лекарства.

Вторая фаза. Механизм действия биотрансформации состоит в конъюгации метаболитов лекарственных препаратов с мелкими эндогенными молекулами. Обеспечивающие ее

ферменты неспецифичны для печени, но обнаруживаются в ней в высоких концентрациях.

Продукты биотрансформации лекарств могут выделяться с желчью или с мочой. Способ выделения определяется многими факторами, некоторые из них еще не изучены.

Высокополярные вещества, а также метаболиты, ставшие полярными после конъюгации, выделяются с желчью в неизмененном виде.

Иммуноаллергические поражения печени связывают с метаболитом, который может оказаться гаптеном для белков клеток печени и вызвать их иммунное повреждение. При наличии генетического дефекта в печени лекарство превращается в токсический

метаболит, ковалентно связывается с клеточным белком (глутатионом), приводя к некрозу гепатоцита, а также стимулирует образование антигена (гаптена) и сенсибилизирует Т- лимфоцит, который запускает иммунную гепатотоксичность. Повторная экспозиция (назначение лекарственного препарата) приводит к усилению иммунной реакции.

В этом процессе могут участвовать ферменты системы Р450. На мембране гепатоцитов имеется несколько изоферментов Р450, индукция которых может привести к образованию специфических антител к иммунному повреждению гепатоцита.

Идиосинкразия к диуретикам и тиениловой кислоте сопровождается появлением аутоантител, взаимодействующих с микросомами печени.

Морфологические изменения при медикаментозном поражении печени могут иметь различную картину в зависимости от патогенетического типа поражения печени и индивидуальных особенностей больного. Выделяют два типа реакции печени на лекарственные препараты: физиологический и патологический.

В этих реакциях, имеющих циклическое течение, правомерно выделять несколько периодов, имеющих отличительные морфологические и клинико-биохимические проявления.

Адаптивные изменения стереотипны как при физиологических, так и при патологических типах реакций. Первоначально применение лекарственных средств сопровождается

адаптивной гиперплазией гладкого эндоплазматического ретикулума, помутнением и опалесценцией цитоплазмы (гепатоциты вида «матового стекла»), гиперплазией митохондрии. Изменения ядра (анизокариоз и удвоение ядра) указывают на повышение активности метаболических процессов. Перечисленные изменения расцениваются как признаки функциональной напряженности клеток, как закономерное проявление

адаптационной реакции печени на введение препарата, химическое превращение которого происходит в гепатоцитах. При физиологическом типе реакции количественные соотношения отдельных компонентов компенсаторно-приспособительной реакции не выходят за рамки физиологических границ. После отмены препарата структура и функции печени возвращаются к исходному уровню. При патологическом типе реакции печени продолжающееся воздействие лекарственного средства вызывает перенапряжение функций гепатоцита и ведет к их декомпенсации. Перенапряжение

биотрансформационной системы печени проявляется, прежде всего, падением активности микросомальных ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных веществ, и появлением морфологических изменений в печени разного характера.

При изменениях по типу стеатоза отмечается накопление липидов в виде мелких или крупных капель в эндоплазматическом ретикулуме (мелко- и крупнокапельный стеатоз соответственно). При продолжающемся приеме препаратов на фоне макровезикулярного стеатоза развиваются некротические изменения. При световой микроскопии в печени видны четко отграниченные некрозы зоны 3, диффузные жировые изменения и легкая воспалительная реакция. Выраженность гибели гепатоцитов в наибольшей степени определяет тяжесть лекарственного поражения. Как правило, развитию некроза

предшествует баллонная дистрофия гепатоцитов. При фосфолипидозе цитоплазма становится пенистой, при электронной микроскопии выявляются кристаллические включения. Фиброз развивается при большинстве лекарственных поражений печени, но только при некоторых он является преобладающим признаком. Фиброзная ткань

откладывается в пространстве Диссе и нарушает кровоток в синусоидах, вызывая нецирротическую портальную гипертензию и нарушение функций гепатоцитов. Поражение синусоидов может определяться в виде: 1) дилатации (побочное действие контрацептивов), 2) перисинусоидального фиброза (побочное действие азатиоприна, витамина А, цитостатиков), 3) пелиоза (побочное действие контрацептивов,

анаболических средств, андрогенов, азатиоприна, хенодезоксихолевой кислоты). Формирование гранулем отражает локальное скопление макрофагов и лимфоцитов в зонах хронического воспаления и может наблюдаться при воздействии как прямых, так и

непрямых гепатотоксинов. Характерный пример -- развитие гранулематозной реакции в ответ на введение плазмозаменителя поливинилпирролидона, обладающего большой молекулярной массой и накапливающегося в клетках Купфера.

Некоторые медикаменты вызывают изменения о стороны сосудов: пролиферацию интимы, тромбоз печеночных вен вторично по отношению к пролиферации интимы -- синдром Бадда-Киари (контрацептивы), окклюзию малых печеночных вен -- веноокклюзионную болезнь (цитостатики, азатиоприн).Соотношение силы гепатотоксического эффекта лекарства и компенсаторных возможностей печени

определяет не только скорость перехода периода декомпенсации в период формирования исходов, но и структуру самих исходов.

При благоприятных условиях патологический тип реакции на медикаментозное

воздействие после отмены препарата не оставляет никаких (или оставляет минимальные -- фиброз печени) последствий. При неблагоприятном стечении обстоятельств употребление даже минимальной дозы самого «индифферентного» препарата может привести к печеночной коме или обусловить формирование цирроза печени.

Список литературы

1. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. 1995
2. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Патологическая анатомия. 2001
3. Серов В.В., Пальцев М.А., Ганзен Т.Н. Руководство к практическим занятиям по патологической анатомии. 1998
4. Пальцев М.А., Аничков Н.М., Рыбакова М.Г. Руководство к практическим занятиям по патологической анатомии. 2002
5. Патологическая анатомия (курс лекций). Под редакцией Серов В.В., Пальцев М.А. 1998