

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-
ЯСНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра токсикологии и микробиологии П.Б. Юкса

Результат

Богачев

В.Ю. Юкса
Ф.М. Артемьев

Русович К.М. Юкса
Хруцкий В.Д. Юкса

Красноярск

Введение.

Болезни печени чрезвычайно разнообразны. Они могут быть наследственными и приобретенными, первичными (собственно заболевания печени) и вторичные (поражения печени при заболеваниях других органов) (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, дистрофией митохондрий. В большинстве случаев преобладают дистрофия и некроз гепатоцитов, говорят о гепатозах, а при воспалении -- о гепатитах. Дифференцировать дистрофию печени от некроза можно по следующим признакам: при некрозе разрушаются все органеллы гепатоцитов, в том числе и ядро, а при дистрофии ядро сохраняется и органеллы частично.

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 (органосопротивляющиеся препараты, 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 гипоксии митохондрий. Кроме того, в патогенезе играют роль 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. Капсула - морщинистая; на разрезе ткань печени серая, глинистого вида.

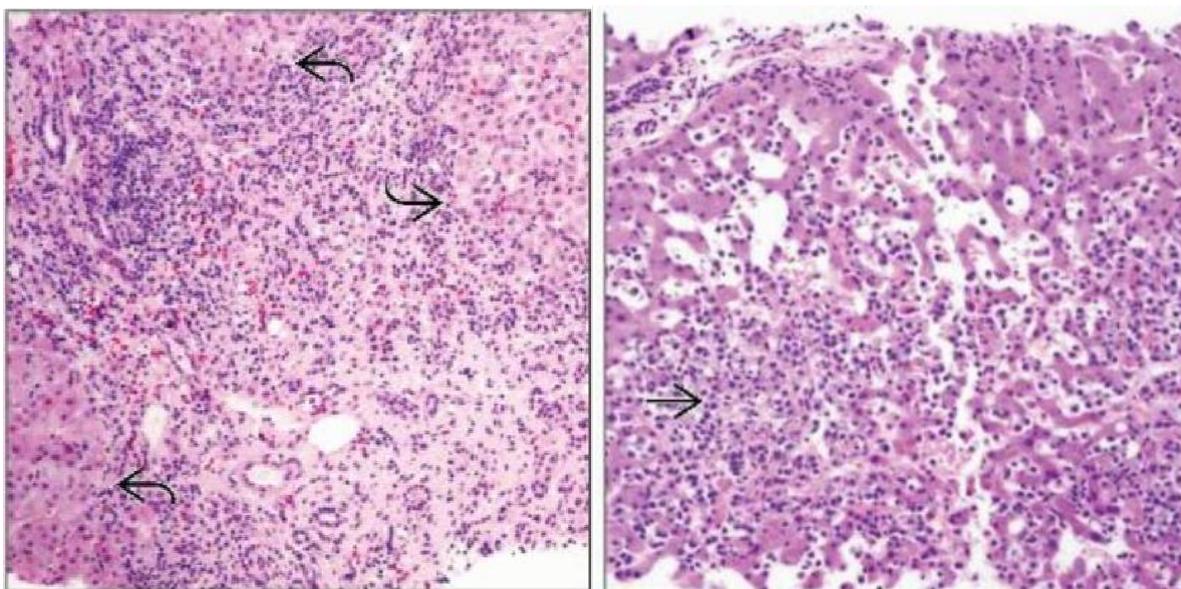
Микроскопически в первые дни отмечается жировая дистрофия гепатоцитов центров дольчатости, быстро сменяющаяся их некрозом и аутолитическим распадом с образованием жиробелкового детрита, в котором находят кристаллы лейцина и тирозина. Прогрессируя, некроз распространяется на периферию долек. В поздней стадии болезни на периферии долек 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. В этот период происходит фагоцитоз 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 селезенки (иногда напоминает септическую), множественные кровоизлияния в селезенку, дистрофические и некротические изменения в поджелудочной железе, миокарде, ЦНС.

При прогрессирующем некрозе печени больные умирают обычно от острой печеночной и 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 так же развивается постнекротический цирроз печени.



Гепатоз.

Гепатоз - заболевание печени, характеризующееся дистрофией и некрозом гепатоцитов; может быть как наследственным, так и приобретенным. Большую группу наследственных гепатозов составляют так называемые обменные заболевания печени. Они включают в себя: гликогенозы (гликогенозы), аминокислотопатии (например, аминоацидурия, или синдром Дебре-де Тони-Фанкони), жировые (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 имеют токсический дистрофический и токсический массивный некроз печени, а среди хронических - жировой гепатоз.

Жировой гепатоз

Жировой гепатоз (синонимы: жировая дистрофия печени, жировая инфильтрация, или ожирение печени) характеризуется повышенным накоплением жира в гепатоцитах.

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

метаболические нарушения (сахарный диабет, общее ожирение), нарушения питания (недостаток липотропных факторов, квашиоркор, употребление пищи избыточного количества жиров и углеводов) и гипоксия (сердечно-сосудистая, легочная недостаточность, анемия ит. д.).

Основное значение в развитии жирового гепатоза имеет хроническая алкогольная интоксикация. Развивается алкогольный стеатоз печени. Установлено непосредственно действие этанола на печень. Прямое окисление становится в этих условиях наиболее адекватным. В результате синтеза триглицеридов в печени усиливается, мобилизация жирных кислот из жировых депо повышается, а использование жирных кислот в печени снижается. Образуемые триглицериды в основном не мешают синтетическим процессам, происходящим в гепатоцитах. Это объясняет длительность стеатоза печени при алкогольной интоксикации.

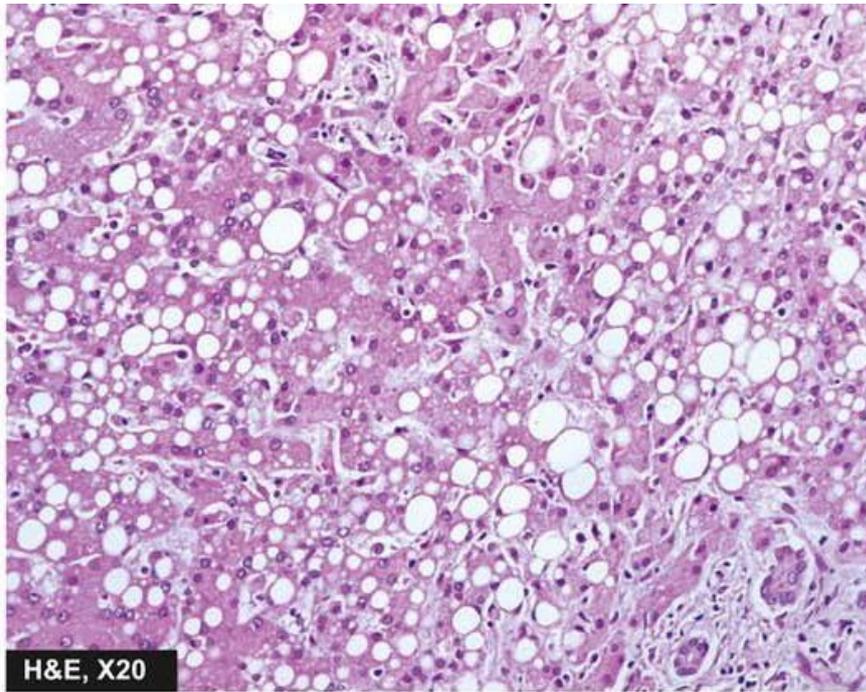
Для развития жирового гепатоза имеет значение количество выпиваемого алкоголя и индивидуальные способности печени метаболизировать алкоголь.

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 сохраненные 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 (на стадии простого ожирения) жир в основном сосредоточен преимущественно перипортально, в других (белково-витаминная недостаточность, общее ожирение) - преимущественно перипортально. При резкой жировой инфильтрации печеночные клетки гипоксичны, в них формируются жировые кристаллы, 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 жировые гепатоциты 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 дистрофия и некроз гепатоцитов, так и инфильтрация стромы.

Гепатит может быть первичным, т. е. развиваться как самостоятельное заболевание, или вторичным, развиваясь на фоне других заболеваний. В зависимости от характера различают острый и хронический гепатит.

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

При экссудативном гепатите в одних случаях (например, при тиреотоксикозе) экссудат серозный, а при тифе и сепсисе (фульминантный) экссудат гнойный (гнойный гепатит) может диффузно инфильтрировать портальные тракты (например, при гнойном холангите и холангиолите) или образовывать гнойники (гнойники) и абсцессы (гнойники) и абсцессы (метастатические абсцессы при септикопиемии).

Острый продуктивный гепатит характеризуется дистрофией и некрозом гепатоцитов, а также инфильтрацией стромы. В результате образуются гнездышки или разлитые инфильтраты пролиферирующих звездчатых эндотелиоцитов (так называемых купферовских клеток), эндотелия, к которым примешиваются лимфоциты. Важнейшим признаком является зависимость характера развивающегося воспаления.

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

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

(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 (HAV), В (HBV) и дельта (HDV).

HAV - 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.

HBV вызывает вирусный гепатит В, для которого характерен трансфузионный механизм передачи: переливание крови, инъекции, татуировка (сывороточный гепатит). Источником инфекции являются вирусоносители. 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 всем мире. Он встречается у ВИЧ-инфицированных и у носителей СПИДа.

HDV, который является дефектным РНК-вирусом (для его репликации требуется «вспомогательная функция» HBV или других гепаовирусов), вызывает вирусный дельта-гепатит. Он может возникнуть одновременно с HBV или в результате суперинфекции у носителей HBV. Протекая остро или хронически, дельта-гепатит усугубляет вирусный гепатит В.

Выделяют также гепатит ни А ни В, возбудитель которого не идентифицирован. Полагают, что эту форму гепатита вызывают два возбудителя с различными сроками инкубации и различными путями передачи (энтеральный, парентеральный). В 30% случаев он имеет хроническое 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 (использования антител 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 в след за первичной репликацией вируса в печени формируется вирусный иммунитет, наступает вирусемия, причем вирус переносится эритроцитами, что ведет к их

повреждению, появлению антиэритроцитарных антител. Вирусемия обуславливает генерализованную реакцию лимфоцитарной и макрофагальной систем (лимфоаденопатия, лифти 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 HBsAg-антигенами (связью с 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 часть печени. В зависимости от характера поражения гепатоцитов при вирусном поражении печени:

- 1) пятнистые, при которых некроз имеет характер цитолитического (колликвационного) и «ацидофильного» (коагуляционного);
- 2) ступенчатые, обусловленные периполезом или эмпериполезом 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 остром гепатите.

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

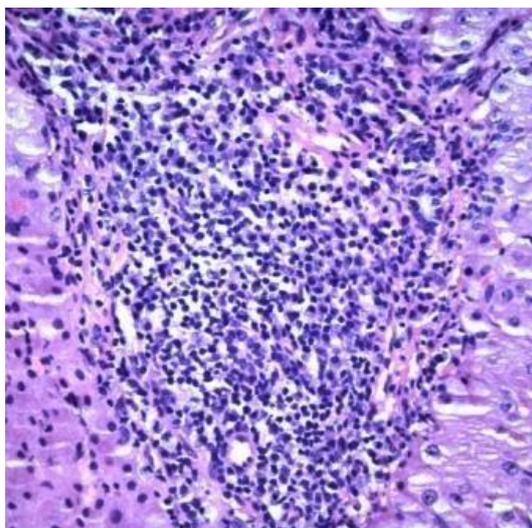
В стадию разгара заболевания (1-2-я неделя желтушного периода) печень (данные ливерной биопсии) характеризуется гиперемией (блужащая печень).

При микроскопическом исследовании (биоптаты печени) отмечают нарушение балочного строения печени и выраженный полиморфизм гепатоцитов (встречаются двуядерные и многоядерные клетки), часто в клетках видны фигуры митоза. Преобладает типичный балочный полиморфизм. Встречаются очаговые (пятнистые) и сливные некрозы гепатоцитов, тельца Каунсильмена в виде округлых эозинофильных гомогенных образований с пикнотичными ядрами или без

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

Портальная и внутريدольковая 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 при их контакте с ними. В результате в портальных трактах 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 и уменьшается расстояние между капсулой и брюшиной встречаются небольшие спайки.

При микроскопическом исследовании находят восстановление балочного строения долек, уменьшение степени некротических и дистрофических изменений. Выражена регенерация гепатоцитов. Иммуногистохимический анализ выявляет лимфоцитарный инфильтрат в портальных трактах и внутри долек становится очаговым. На месте сливных кровеносных сосудов обнаружены пучки коллагеновых волокон. Пучки коллагеновых волокон обнаруживают также в перисинусоидальных пространствах.

При острой циклической форме гепатита частицы вируса и антигены обычно не находят в ткани. Иногда в селезенке и в единичных 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 Каунсильмана встречаются редко, резко выражена пролиферация звездчатых ретикулоэндотелиоцитов; воспалительный лимфомакрофагальный и нейтрофильный инфильтрат хотя и захватывает отделы дольки и портальные тракты, но не разрушает пограничную пластинку; холестаз

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 микроскопическом исследовании находят мостовидные или массивные некрозы печени. Среди некротических масс встречаются тельца Каунсильмена, скопления звездчатых ретикулоэндотелиоцитов, лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов. Разрушаются и инфильтрируются преиспавшаяся паренхима на периферии долек, она в состоянии гидропической или баллонной дистрофии. В участках, где некротическая масса резорбирована и обнаружена рубцовая стромы, инфильтрация лимфоцитами и кровоизлияния.

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

Холестатическая форма гепатита встречается преимущественно у лиц пожилого возраста. В **внепеченочных** желчных протоках при параскопии находят изменения, подобные большой красной печени, но печень сочагами 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 **хроническим** (возможен и лобулярный гепатит).

Для хронического активного гепатита характерна клеточная инфильтрация портальной, перипортальной и внутريدольковой 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 (иммунными **клетками** и **клетками** иммунной системы). Степень распространенности некроза является критерием степени активности (тяжести) заболевания. Деструкция гепатоцитов сочетается с **очаговой** диффузной инфильтрацией в дольках и в портальных зонах 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 содержат **HBcAg** (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 **хроническом** **хроническом** **хроническом** прогрессирует 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 очаг склероза ретикулярной стро-
мы. Проницаемость пластинки, как и структура печеночных долек, как правило, сохранена.

Дистрофические изменения гепатоцитов выражены минимально или умеренно (гидропическая дистрофия), некроз гепатоцитов встречается редко. В печени выявляются мелкие ядра с HBsAg, реже - «песочные» ядра с HBsAg, тельца Каунсильмана. При хроническом персистирующем гепатите возможна не только очаговая, но и генерализованная экспрессия HBsAg; она может и отсутствовать.

Хронический персистирующий гепатит очень редко прогрессирует в цирроз печени и 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 в эпителии (неодистрофические) при хроническом персистирующем гепатите (сочетание с микробными заболеваниями поджелудочной железы) и сосудов (васкулиты, гломерулонефрит).

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

В соответствии с решением Всемирного конгресса гастроэнтерологов (Лос-Анджелес, 1991) предлагается выделять следующие хронические гепатиты:

Этиологии:

1. вирусный гепатит (хронический вирусный гепатит В, С, D, хронический вирусный гепатит не известного типа);
2. аутоиммунный гепатит;
3. хронический медикаментозный гепатит;
4. алкогольный гепатит;
5. токсический гепатит;
6. криптогенный (идиопатический) хронический

гепатит. Морфология

1. хронический активный гепатит (агрессивный) с различной степенью активности (умеренной активностью; резко выраженной активностью; некротизирующая форма; с нарушением холестаза);
2. хронический персистирующий гепатит;

- 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 настоящее время, чтобы избежать 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 НАДФн в цитозоле. Лекарства подвергаются гидроксилированию или окислению, что обеспечивает усиление их поляризации.

Система гемопroteинов 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 она сама делится на три основных типа, относящихся к трем семействам: Р450-I, Р450-II, Р450-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 эффективностью происходит. Это индуцирует синтез Р450-II-E1 и тем самым увеличивает токсичность парацетамола. Повреждение клеток печени редко бывает обусловлено самим лекарственным препаратом. Токсическое действие препарата индуцирует синтез Р450-II-E1. Некроз наиболее выражен в зоне 3, где отмечается самая высокая концентрация ферментов, метаболизирующих лекарства.

Вторая фаза. Механизм действия биотрансформации состоит в конъюгации метаболитов с различными препаратами 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. Способность определяться многими факторами, некоторые из них еще не изучены. Высокополярные вещества, а также метаболиты, ставшие полярными после конъюгации, выделяются с желчью в неизмененном виде.

Имуноаллергические поражения печени связывают с метаболитом, который может оказаться гаптеном для белков клеток печени и вызвать их иммунное повреждение. При этом генетического дефекта в печени лекарство превращается в токсический метаболит, ковалентно связывается с клеточным белком (глутатионом), приводя к некрозу клеток печени. 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 специфичного антител к иммунному повреждению гепатоцита.

Идиосинкразия диуретиками тиазидов сопровождается появлением аутоиммунно действующих микросомами печени.

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

В этих реакциях, имеющих циклическое течение, правомерно выделять несколько фаз проявления.

Адаптивные изменения стереотипны как при физиологических, так и при патологических реакциях. 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 клеток. Признаки функциональной напряженности клеток, как закономерное проявление адаптационной реакции печени на введение препарата, химическое превращение которого происходит в физиологических соотношения отдельных компонентов компенсаторно-приспособительной реакции не выходят за рамки физиологических границ. После отмены препарата структура и функции постепенно возвращаются к норме. При продолжении воздействия лекарственного средства вызывает перенапряжение функций гепатоцита и ведет к их декомпенсации. Перенапряжение биотрансформационной системы печени проявляется, прежде всего, падением активности ферментов, участвующих в метаболизме, и появлением морфологических изменений в печени различного характера.

При изменениях по типу стеатоза отмечается накопление липидов в виде мелких или крупных капель в эндоплазматическом ретикулуме (мелко- и крупнокапельный стеатоз соответственно). При продолжении приема препаратов на фоне макроvesicularного стеатоза возникают фиброзные изменения: 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 в некоторых случаях является преобладающим признаком. Фиброзная ткань

откладывается в пространстве Дриссе и нарушает кровоток в синусоидах, вызывая нецирротическую портальную гипертензию и нарушение функций гепатоцитов. Поражение синусоидов может определяться в виде: 1) дилатации (побочное действие диуретиков), 2) фиброза (побочное действие

антипротромбина А, цитостатиков), 3) пелиоза (побочное действие контрацептивов, анаболических средств, андрогенов, азатиоприна, хенодесоксихолевой кислоты). Формирование гранул отражает локальное скопление макрофагов и лимфоцитов

в очагах хронического воспаления и может наблюдаться при воздействии как прямых, так

непрямых гепатотоксинов. Характерный пример -- развитие гранулематозной реакции в клетках Купфера. Характерный пример -- развитие гранулематозной реакции в клетках Купфера.

Некоторые медикаменты вызывают изменения со стороны сосудов: пролиферацию интимы, тромбоз печеночных вен вторично по отношению к пролиферации интимы -- синдром Кларка (синдром Кларка) -- это синдром венооклюзионную болезнь (цитостатики, азатиоприн). Соотношение силы гепатотоксического эффекта лекарства и компенсаторных возможностей печени определяет не только скорость перехода периода декомпенсации в период формирования исходно и структурных исходов.

При благоприятных условиях патологический тип реакции на медикаментозное воздействие после отмены препарата не оставляет никаких (или оставляет минимальные -- фиброз) следов. При неблагоприятных условиях возможно 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

Рецензия

На реферат по дисциплине “патологическая анатомия”

Ординатора Гаркушы Т.А. на тему “Болезни печени”

Работа Гаркушы Т.А. посвящена актуальной проблеме патоморфологической диагностики болезней печени.

Проведённые в данной работе исследования важны с научной и практической точки зрения. В исследовании были рассмотрены этиология и патогенез различных заболеваний печени, а также их морфологические проявления и степень их выраженности на различных этапах прогрессии этих заболеваний.

В ходе своего исследования Гаркуша Т. А. проанализировала и оценила важность применения научно-теоретического подхода к данной проблеме, используя микроскопические методы исследования.

Выводы, сформулированные на основе анализа материала, обоснованы, обладают важным теоретическим значением. Реферат написан хорошим литературным языком, проиллюстрирован и оформлен.

Считаю, что реферат Гаркушы Т. А. «Болезни печени» полностью отвечает требованиям, предъявляемым к данному виду работ, а его автор заслуживает оценки «отлично».

Зав. кафедрой патологической анатомии
им. проф. П.Г.Подзолкова с курсом ПО,
к.м.н., доц.



Жуков Е.Л.