

КЛИНИЧЕСКАЯ МОРФОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ: ХОЛЕСТАЗЫ

Цыркунов В. М. (tvm111@mail.ru), Прокопчик Н. И. (prokopni@mail.ru),
Андреев В. П. (vpandreev@mail.ru), Кравчук Р. И. (kravchuk@mail.ru)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Введение. Холестаз наряду с некрозом, апоптозом и фиброзом является основным патологическим синдромом при хронических диффузных поражениях печени разной этиологии. В литературных источниках, посвященных внутрипеченочному холестазу (ВПХ), недостаточно материалов, демонстрирующих морфологические признаки ВПХ.

Цель исследования – представить морфологические характеристики локализации повреждений в печени при ВПХ разного происхождения.

Материал и методы. Для диагностики ВПХ использовался комплексный метод морфологической диагностики, основанный на исследовании биоптата у одного и того же пациента одновременно несколькими методами: классической световой микроскопии, дополненной оригинальными методиками визуализации ультратонких срезов и электронной микроскопии.

Результаты. В статье представлены морфологические варианты ВПХ в зависимости от локализации повреждений: интралобулярный холестаз (гепатоцеллюлярный и каналикулярный) и экстралобулярный холестаз. Иллюстрации в статье наглядно демонстрируют особенности морфологических изменений в печени при вирусных, алкогольных, лекарственных, метаболических, генетических поражениях печени, сопровождающихся синдромом ВПХ. Имеющиеся варианты ВПХ разделены с учетом трех основных причин формирования ВПХ: нарушение механизмов образования желчи, нарушение механизмов транспорта желчи на уровне гепатоцитов и повреждение внутрипеченочных желчных протоков. В качестве дифференциальной диагностики приведен пример подпеченочного холестаза.

Выводы. Многообразие причин развития ВПХ, сложность топической диагностики и дифференциальной диагностики разных вариантов, относительно низкая эффективность консервативной терапии, высокая вероятность оперативного вмешательства для исключения хирургической патологии делают данную проблему одной из наиболее важных в терапевтической и инфекционной гепатологии.

Применение комплексного метода морфологической диагностики позволяет более точно визуализировать начальные стадии ВПХ, предположить его происхождение и применить превентивную терапию с учетом патогенетических механизмов развития и его морфологических характеристик.

Ключевые слова: печень, холестаз, морфология, визуализация.

Введение

Холестаз (от др.-греч. chole – желчь, stasis – стояние) – это патологическое состояние, вызванное нарушением образования и оттока желчи в просвет двенадцатиперстной кишки и приводящее к накоплению желчных пигментов в паренхиме печени. Основным принцип разграничения холестазов основан на локализации причин их развития – внепеченочный и внутрипеченочный [1]. Внепеченочный холестаз в большинстве случаев обусловлен обструкцией желчных протоков вне печени. При внутрипеченочном холестазе (ВПХ) обструкция внепеченочного билиарного тракта отсутствует, а непосредственными причинами являются следующие: нарушение механизмов образования желчи; нарушение механизмов транспорта желчи на уровне гепатоцитов; повреждение внутрипеченочных желчных протоков; сочетание приведенных причин [2].

Холестаз может проявляться желтухой, зудом, кожными ксантомами или симптомами, связанными с нарушением всасывания в тонкой кишке, включая дефицит питательных веществ и жирорастворимых витаминов А, Д или К. Типичный лабораторный признак холестаза – повышение концентрации сывороточной щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) – ферментов, расположенных на апикальной мембране гепатоцитов и эпителиоцитов

желчных протоков [3].

В зависимости от локализации повреждений ВПХ подразделяется на следующие морфологические варианты: интралобулярный холестаз (гепатоцеллюлярный и каналикулярный) и экстралобулярный холестаз.

Причины интралобулярного ВПХ: вирусные, алкогольные, лекарственные, токсические поражения печени, доброкачественный рецидивирующий холестаз, нарушение микроэкологии кишечника, холестаз беременных, эндотоксемии, циррозы печени, бактериальные инфекции, синдром Алажилля, ВПХ, ассоциированный с общим парентеральным питанием, застойная сердечная недостаточность, метаболические и другие нарушения [4-11].

В основе развития экстралобулярного ВПХ находится повреждение эпителия желчных протоков, нарушение проходимости, метаболизма и состава желчных кислот (ЖК). Такой вид ВПХ развивается при очаговых поражениях печени (опухоли, метастазы, абсцессы, паразиты, синдром Кароли, болезнь Ходжкина и др.), диссеминированных поражениях (саркоидоз, туберкулез, муковисцидоз); инфильтративных поражениях печени (лейкемия, амилоидоз, болезни накопления); воспалительной пролиферации протоков (первичный склерозирующий холангит – ПСХ, первичный билиарный, аутоиммунный, бактериальный холангиты, холан-

гиофиброматоз); реакции трансплантат против хозяина, хроническом отторжении после ортотопической трансплантации печени, гемобилии, гипоплазии билиарного тракта [12-16].

К сожалению, в литературных источниках, посвященных ВПХ, недостаточно иллюстраций, основанных на морфологической визуализации синдрома ВПХ, в связи с чем нами была поставлена задача в определенной степени ликвидировать этот дефицит информации.

Цель исследования – представить морфологические характеристики локализации повреждений в печени при ВПХ разного происхождения.

Материал и методы

Биоптаты печени были получены путем проведения аспирационной биопсии печени у пациентов, от которых имелось письменное информированное согласие, страдающих хроническими вирусными, алкогольными, сочетанными поражениями печени.

Для световой микроскопии биоптат фиксировали 10% раствором формалина. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, Массону, MSB, а также по Перлсу на железо и конго-красным – на амилоид. Кусочки печени, предназначенные для окраски на гликоген по Бесту, фиксировали в абсолютном спирте. Для окраски суданом-3 на жир использовались криостатные срезы.

Для световой микроскопии полутонких срезов образцы биоптата печени пациентов размером 0,5×2 мм фиксировали методом двойной фиксации: вначале – по методике Sato Taizan [17]; затем образцы ткани в течение 1 часа дополнительно фиксировали в 1% осмиевом фиксаторе, приготовленном на 0,1 М фосфатном буфере Зёренсена pH 7,4. Для лучшего выявления внутриклеточных структур и межклеточного вещества на полутонких срезах в 1% четырехоксида осмия добавляли дихромат калия ($K_2Cr_2O_7$) или кристаллы хромового ангидрида (1 мг/мл). После дегидратации образцов в серии спиртовых растворов возрастающей концентрации и ацетоне они помещались в преполимеризованную смесь бутилового метакрилата и стирола, затем полимеризовались при 55°C. Полутонкие срезы (толщиной 1 мкм) последовательно окрашивали азур II, основным фуксином. Микрофотографии получали с использованием цифровой видеокамеры (Leica FC 320, Германия).

Электронную микроскопию проводили в биоптатах печени (0,5×1,0 мм), фиксированных 1% раствором четырехоксида осмия на 0,1 М буфере Миллонига, pH 7,4, при +4°C в течение 2 часов [18]. После дегидратации в спиртах восходящей концентрации и ацетоне образцы заливали в аралдит [19, 20]. Из полученных блоков на ультрамикротоме Leica EM VC7 (Германия) готовили полутонкие срезы (400 нм) и окрашивали метиленовым синим. Препараты просматривали в световом микроскопе и выбирали однотипный участок для дальнейшего изучения ультраструктурных изменений. Ультратонкие срезы (35 нм) контрастировали 2% раствором уранилацетата

на 50% метаноле [21] и цитратом свинца по E.S. Reynolds [22]. Препараты изучали в электронном микроскопе JEM-1011 (JEOL, Япония) при увеличениях 10000-60000 при ускоряющем напряжении 80 кВт. Для получения снимков использовался цифровую камеру Olympus Mega View III с программой для обработки изображений iTEM (Olympus, Германия).

Результаты и обсуждение

При световой микроскопии ткани печени морфологические изменения, обусловленные непосредственно холестазом, носят неспецифический характер и не зависят от этиологии холестаза. Они проявляются скоплениями компонентов желчи в цитоплазме гепатоцитов, в желчных капиллярах и протоках, купферовских клетках, а также разнообразными неспецифическими изменениями: отеком, расширением и фиброзом портальных трактов, пролиферацией протоков, вследствие митогенного влияния желчных кислот, баллонной («перистой») дистрофией (за счет желчь-содержащих везикул), некробиозом и некрозом гепатоцитов, лимфогистиоцитарной инфильтрацией портальных трактов и печеночных долек. При разрывах междольковых желчных протоков в ткани печени выявляются скопления желчи, нередко в виде «озер». Изменения в биоптате печени на ранних стадиях при некоторых формах ВПХ могут быть очаговыми и слабовыраженными – «холестаз минимальных изменений». В таких случаях при разрешении холестаза морфологические изменения в печени могут подвергаться обратному развитию. При длительно существующем ВПХ формируется билиарный цирроз [23].

В отличие от ВПХ изменения печени при внепеченочном холестазе принято делить на ранние, возникающие в течение первых 2 недель после возникновения желтухи, и поздние. Холестаз вначале является центрлобулярным и быстро прогрессирует. В дальнейшем он распространяется на портальные тракты. Постепенно возникают обширные очаги некроза гепатоцитов с образованием по периферии реактивного воспаления, представленного преимущественно нейтрофилами и макрофагами. Для внепеченочного холестаза характерна пролиферация желчных протоков (маргинальная пролиферация), которая часто ведет к повреждению и гибели окружающих гепатоцитов и воспалению (рис. 1). Ведущим фактором повреждения (апоптоза и некроза) гепатоцитов при внепеченочном холестазе является накопление в них компонентов желчи, а именно гидрофобных солей ЖК [24].

В отличие от внепеченочного холестаза при ВПХ изменения не столь выражены.

В патогенезе ВПХ важную роль играет нарушение функций базолатеральной, синусоидальной и каналикулярной мембран, состав и текучесть которых влияют на активность ферментов и рецепторов [2].

Первым патофизиологическим процессом при ВПХ является нарушение механизмов об-

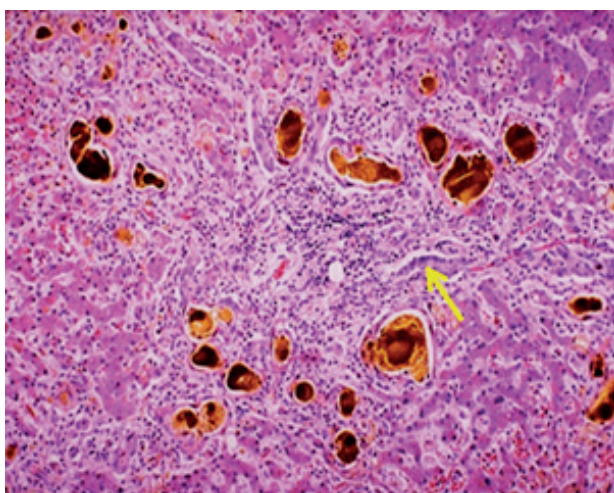


Рисунок 1. – Желчнокаменная болезнь: камень общего желчного протока, хронический гнойный холангит; «озера» желчи в расширенных желчных протоках с наличием по периферии белковой дистрофии, некробиоза и некроза гепатоцитов, а также резко выраженной перифокальной воспалительной инфильтрации; маргинальная пролиферация желчных протоков (стрелка).
Окр.: гематоксилином и эозином. ×200

разования желчи. Локализация этих нарушений находится на базолатеральной мембране гепатоцита (рис. 2, 3), где осуществляются 3 этапа формирования желчи: захват из крови ее компонентов на уровне базолатеральной мембраны; метаболизм, синтез новых составляющих и их транспорт в цитоплазме гепатоцитов; выделение

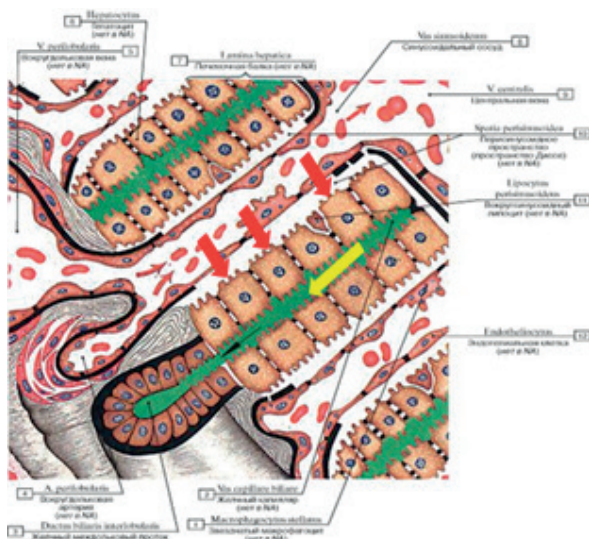


Рисунок 2. – Строение печеночной балки (схема):
1 - *Macrophagocytus stellatus*; 2 - *Bile capillary*;
3 - *Interlobular bile duct*; 4 - *Perilobular artery*;
5 - *Perilobular vein*; 6 - *Hepatocytus*; 7 - *Hepatic plate*;
8 - *Sinusoid*; 9 - *Central vein*; 10 - *Spatia perisinusoidea* (the space of Disse); 11 - *Lipocytus perisinusoideus*;
12 - *Endotheliocytus* (по В.Г. Елисейеву и др.) [25]

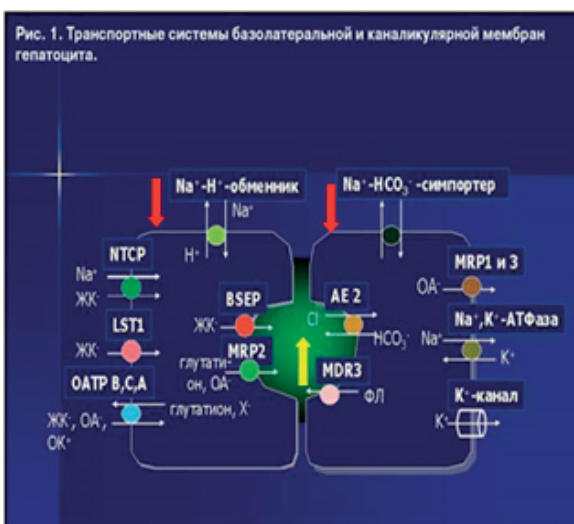


Рисунок 3. – Главные участники ВПХ (схема): NTCP – *Na+/taurocholate cotransporter polypeptide*; OATP – *organic anion transporting proteins*; OATP2 или LST1 – *liver specific transporter*; BSEP – *bile salt export pump*; MRP 1-9 – *group of proteins of multidrug resistance*; MDR1, MDR2 и MDR3 – *multidrug resistance protein* [2]

Авт. дополнение: синусоидальные мембраны гепатоцитов (красные стрелки), просвет желчного канальца (капилляра) – (желтая стрелка)

их через каналикулярную (билиарную) мембрану в желчные канальцулы.

Состояние синусоидальной мембраны гепатоцита и желчного канальца представлено на рисунках 4 и 5.

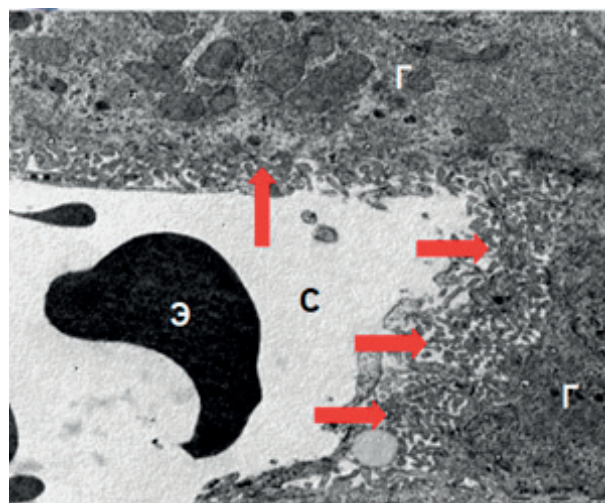


Рисунок 4. – Микроворсинки (красные стрелки), обращенные в пространство между гепатоцитами и эндотелиальными клетками (Г), синусоидный капилляр (С), эритроцит (Э). ×5000

Большинство холестатических заболеваний печени связано с глубокими нарушениями цитоскелета гепатоцитов, в том числе с разрушением микротрубочек, микрофиламентов в периканаликулярной области гепатоцитов, увеличением

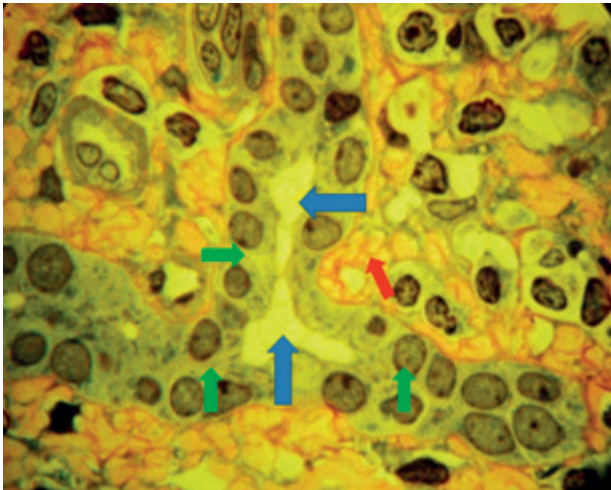


Рисунок 5. – «Кустовидное ветвление» междолькового желчного протока (признак гиперплазии), окруженного пучками коллагеновых волокон (красная стрелка); просвет протока – синие стрелки. Многие ядра холангиоцитов содержат крупные ядрышки (зеленые стрелки) – свидетельство интенсивного синтеза белка при подготовке клетки к делению. Полутонкий срез. Окр.: азур II – основной фуксин. ×1000

количества промежуточных филаментов. Это приводит к исчезновению микроворсинок на апикальной поверхности гепатоцитов, снижению сократимости каналикулярной мембраны, а также может служить причиной проницаемости межклеточных плотных контактов и ведет к обратному току желчи в синусоиды [26].

Вторым патофизиологическим процессом при ВПХ является нарушение механизмов транспорта желчи на уровне гепатоцитов. Нарушение внутриклеточного транспорта везикул зависит от состояния микротрубочек. Подавление движения везикул приводит к снижению количества функционирующих транспортеров на канальцевой мембране, таким образом способствуя холестазу (рис. 6).

Избыточная концентрация желчи в гепатоцитах приводит к печеночным и системным нарушениям, при этом важнейшая роль принадлежит повреждающему действию как токсичных, так и повышенного уровня нормальных ЖК, которые повреждают мембраны гепатоцитов, митохондрий, блокируют синтез АТФ, приводят к активации процессов липопероксидации. Свободные радикалы запускают активацию каспаз, что в конечном итоге ведет к апоптозу клеток билиарного эпителия (рис. 7А-Г)

Нами в эксперименте установлено дозозависимое холестатическое повреждение токсическими субстанциями *Ascaris lumbricoideus* печени и желчных протоков мышей, перорально зараженных яйцами аскарид в количестве 20 яиц/г массы и 40 яиц/г массы тела животного (рис. 8).

Повреждения выражались в виде расширения желчных капилляров, у которых были заметны редуцированные, укороченные и набухшие микроворсинки. У части животных расширенные

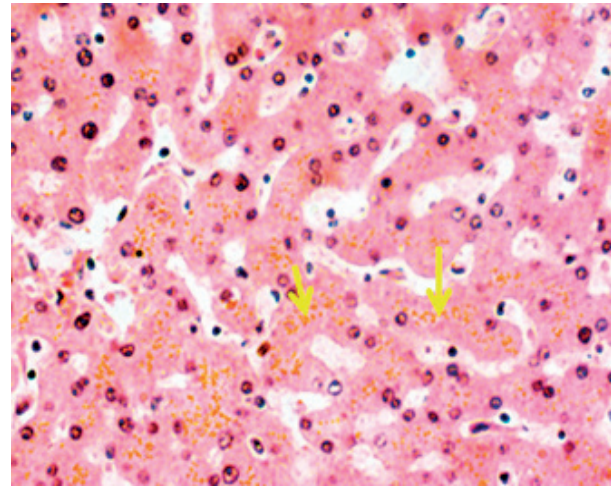


Рисунок 6. – Внутриклеточный холестаз; желчные капилляры без особенностей, перисинусоидальный отек. Окр.: гематоксилином и эозином. ×200

желчные капилляры были переполнены компонентами желчи. Местами выявлялись лимфоциты в контакте с деструктивно измененной эндотелиальной клеткой, в перисинусоидальном пространстве отмечалось увеличение числа фибробластов [27].

Подтверждением токсического поражения билиарной системы при аскаридозе стал клинический пример, в котором продемонстрировано повреждение печени у пациента с доказанным диагнозом гельминтоза. Показанием для диагностической биопсии были жалобы на слабость, тяжесть в правом подреберье, повышение активности индикаторных ферментов печени, периодический кашель, отсутствие аппетита, снижение массы тела в течение года и предварительный диагноз: хронический гепатит, неуточнённой этиологии (?), холецистит (?).

По результатам морфологического исследования биоптата печени пациента установлен диагноз: хронический гепатит токсического происхождения (паразитарного) с признаками хронического деструктивного (токсического) холангита на фоне аскаридозной инвазии (рис. 9).

Нами изучены результаты аутопсий 76 пациентов, скоропостижно умерших на дому вследствие отравления алкоголем (концентрация этанола в трупной крови – более 3,5 промилей). Преобладали мужчины (88,2%), из них 83,5% были в трудоспособном возрасте.

При патогистологическом исследовании в 92,1% секционных наблюдений в печени определялись морфологические изменения, характерные для хронического злоупотребления алкоголем: первую группу составили 6 (7,9%) умерших, в печени которых выявлены только острые дисциркуляторные и дистрофические изменения, вторую – 27 (35,5%) – с наличием алкогольного стеатоза, третью – 35 (46,1%) – с алкогольным стеатогепатитом, четвертую – 8 (10,5%) – с циррозом печени.

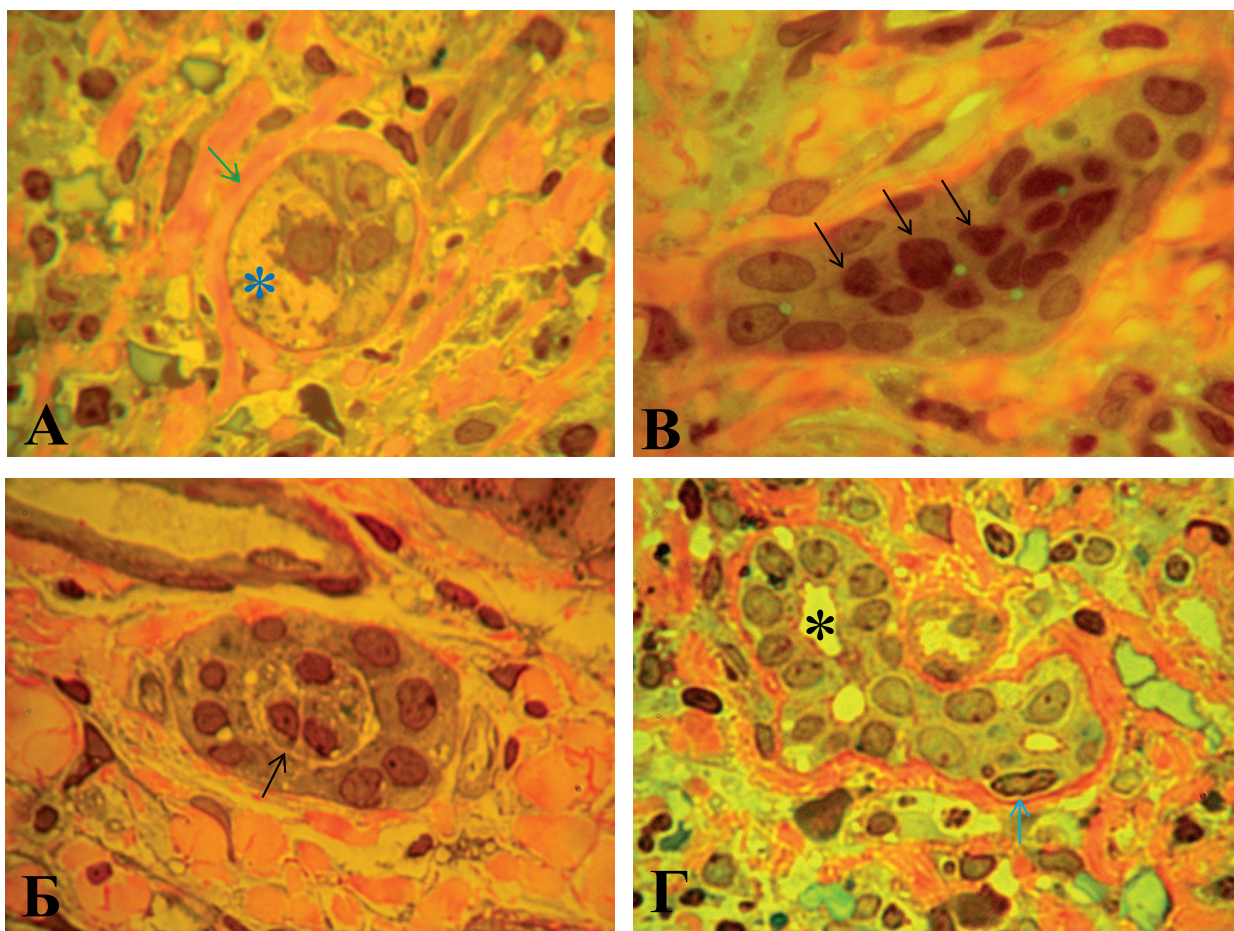


Рисунок 7. – А. Холангиола, окруженная пучками коллагеновых волокон (зеленая стрелка). Один из холангиоцитов (звездочка), с признаком отека и деструкции, закрыл просвет холангиолы. Б. Перитубулярный фиброз. Обтурация просвета междолькового желчного протока разрушающимися эпителиальными клетками (стрелка). В. Косой срез междолькового желчного протока, просвет которого заполнен клетками с гиперхромными полиморфными ядрами (стрелки). Г. Междольковый желчный проток, окруженный фиброзной капсулой, с признаками деструкции эпителиальных клеток. Синей стрелкой обозначен лимфоцит в тесном контакте с эпителием протока, звездочкой – просвет протока. Полутонкие срезы. Окр.: азур II – основной фуксин. ×1000

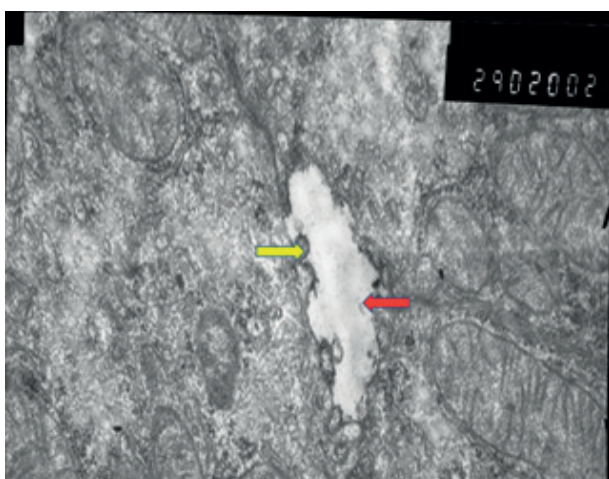


Рисунок 8. – Печень животного, зараженного яйцами аскарид в дозе 20 яиц на грамм массы. Расширенный желчный капилляр (красная стрелка) с набухшими и редуцированными микроворсинками (желтая стрелка). ×29 000

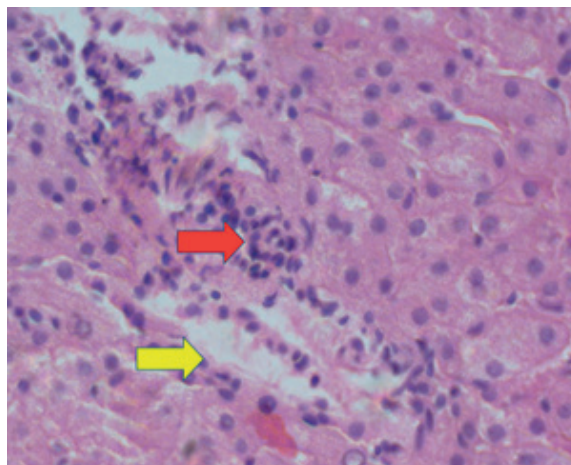


Рисунок 9. – Печень пациента с аскаридозом: деформация желчного протока портального тракта с наличием дистрофических изменений билиарного эпителия (желтая стрелка) и слабо выраженной перидуктальной лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрации как признака холангита (красная стрелка). Окр.: гематоксилином и эозином. ×200

Морфологические признаки ВПХ были выявлены в 34 (44,7%) секционных наблюдениях. При этом в 13 (17,1%) случаях он был внутриклеточным (гепатоцеллюлярным), в 15 (19,7%) – каналикулярным, в 6 (7,9%) – смешанным (рис. 10-13). Гепатоциты при холестазах представлялись увеличенными в объеме, цитоплазма была пестрой, неравномерно окрашенной в коричневатый цвет. Желчный пигмент накапливался в гепатоцитах в виде капелек. Желчные канальцы были неравномерно расширены за счет скопления желчи в виде зеленовато-коричневых желчных «пробок» (рис. 10). При разрыве канальцев желчь фагоцитировалась клетками Купфера. Отмечались также перисинусоидальный отек, а в ряде случаев – лимфогистиоцитарная, с примесью эозинофилов, инфильтрация портальных

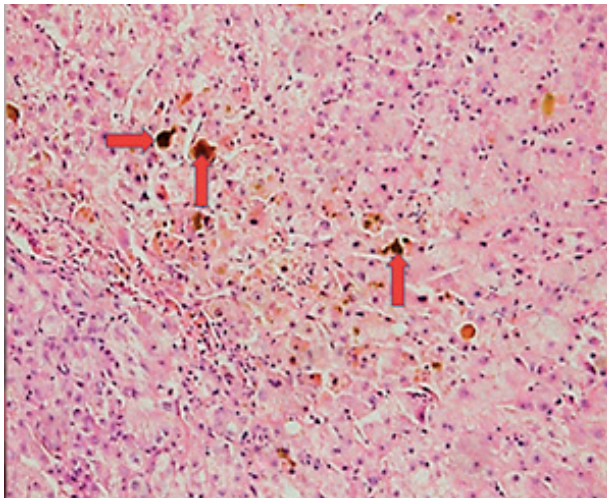


Рисунок 10. – Отравление этиловым спиртом: белковая дистрофия, некробиоз и фокальный некроз гепатоцитов; резко выражен интраканаликулярный холестаз (стрелки), преимущественно каналикулярный, в меньшей степени – гепатоцеллюлярный. Окр.: гематоксилином и эозином.×100

трактов (рис. 11). В 25 (73,5%) случаях холестаз был слабовыраженным, в 9 (26,5%) – умеренно выраженным, при этом желтуха не определялась.

Выявлена зависимость частоты холестаза от характера морфологических изменений в печени. Так, если в первой группе секционных наблюдений его частота составила лишь 16,7%, во второй – 22,2%, то в третьей – 57,1%, в четвертой – 87,5%.

При отравлениях многоатомным спиртом (изопропиловым), относящимся к токсическим поражениям печени с холестазом без гепатита, морфологические признаки холестаза более выражены (рис. 13).

Таким образом, проведенное исследование подтверждает, что ВПХ является частым клинико-морфологическим проявлением алкогольной болезни и особо характерен для алкогольного стеатогепатита и цирроза печени. Установлено, что при стеатогепатитах ВПХ чаще всего носит

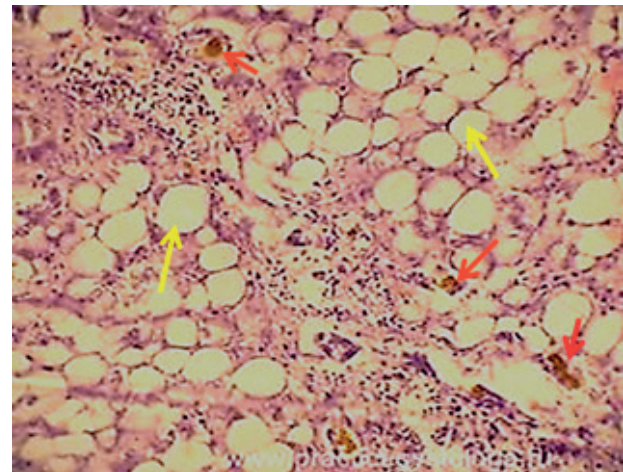


Рисунок 11. – Алкогольный стеатогепатит: преимущественно крупнокапельная жировая дистрофия (желтые стрелки) с исходом в некроз гепатоцитов; экстраканаликулярный холестаз (красные стрелки). Окр.: гематоксилином и эозином.×200

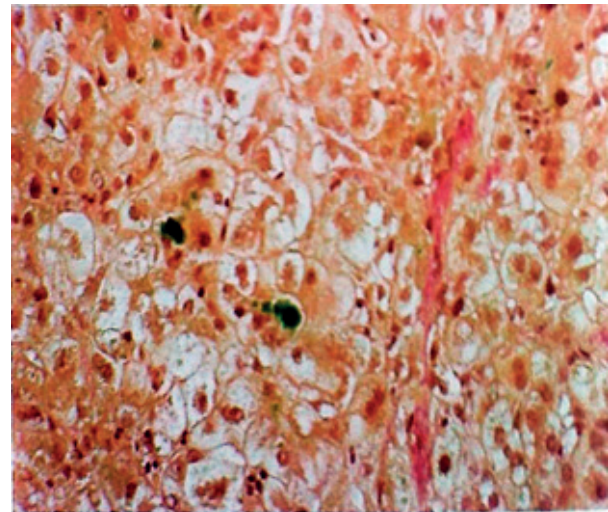


Рисунок 12. – Очаговый внутридольковый (преимущественно каналикулярный) холестаз. Белковая (гидропическая и баллонная) дистрофия, некробиоз и некроз гепатоцитов. Окр.: пикрофуксином по Ван-Гизону.×400

преимущественно паренхиматозный характер, при циррозах – каналикулярный, а при стеатозах – смешанный характер.

ВПХ встречается при вирусных поражениях печени, в частности при хроническом гепатите С (ХГС), для которого характерно поражение внутрипеченочных желчных протоков (рис. 14-17).

Цирроз печени может осложниться холестазом на всех стадиях и при любых этиологических формах заболевания (рис. 18).

Холестазом сопровождаются многие метаболические болезни: болезнь Вильсона, гликогенозы, гемохроматоз (рис. 19) и многие другие.

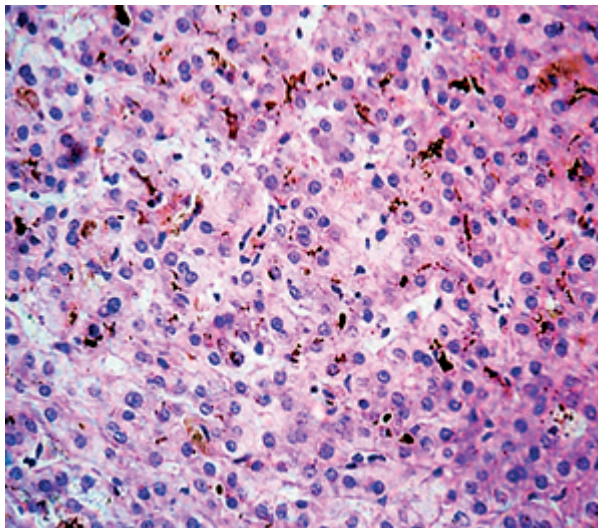


Рисунок 13. – Отравление изопропиловым (многоатомным) спиртом: резко выражен холестаз, преимущественно в канальцах, в меньшей степени – в гепатоцитах; белковая дистрофия, некробиоз и фокальный некроз гепатоцитов. Окр.: гематоксилином и эозином.×200

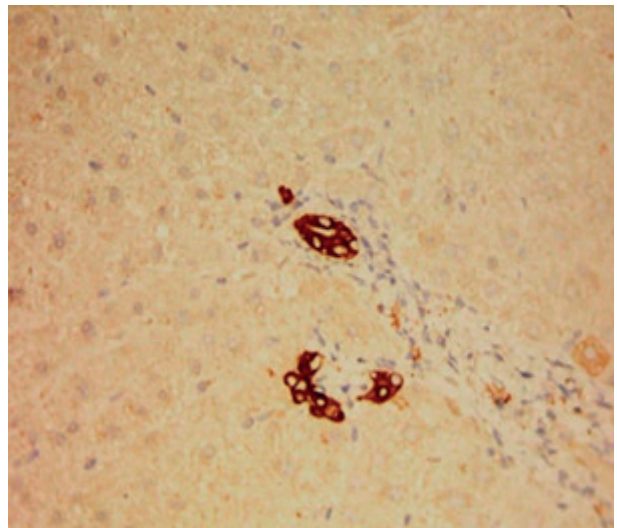


Рисунок 15. – ХГС: иммуногистохимия – выраженная экспрессия цитокератина 7 в зоне пролиферации мелких желчных протоков в портальном тракте.×200

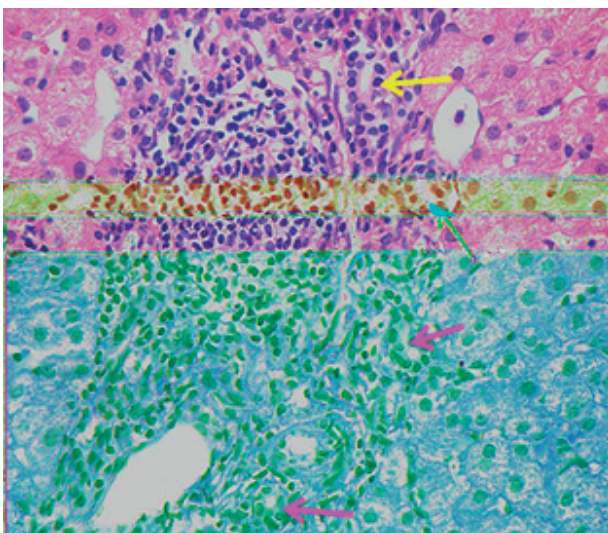


Рисунок 14. – ХГС: лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация портального тракта с образованием фолликула; ступенчатые некрозы гепатоцитов; маргинальная пролиферация желчных протоков (стрелки). Окр.: гематоксилином и эозином.×200

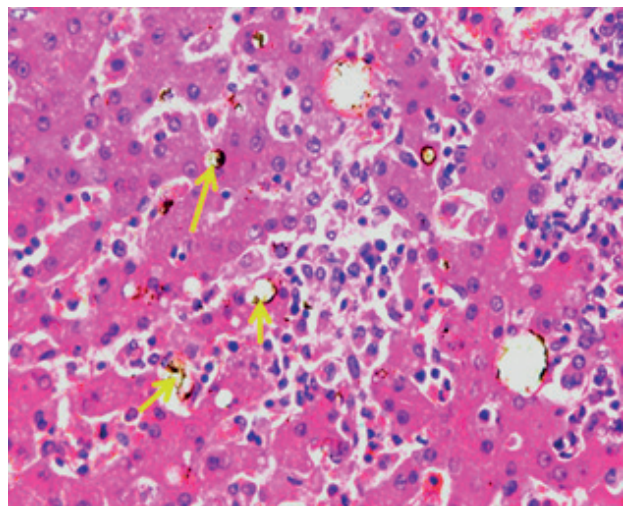


Рисунок 16. – ХГС: внутридольковый фокальный некроз с лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрацией; внутридольковый каналикулярный холестаз (стрелки). Окр.: гематоксилином и эозином.×200

Холестаз при амилоидозе наблюдается преимущественно в тех случаях, когда амилоид откладывается в портальных трактах, в стенках сосудов и периваскулярно, сдавливая желчные протоки, или в стенках протоков портальных трактов (рис. 20, 21).

Холестаз у новорожденных и младенцев встречается приблизительно у 1 ребенка на 2500 доношенных новорожденных. Чаще диагностируются билиарная атрезия, вирусные инфекции, дефицит $\alpha 1$ -антитрипсина, синдром Алажилля,

прогрессирующий семейный ВПХ (PFIC) [5, 28]. Частота PFIC, встречающегося повсеместно и являющегося проявлением гетерогенной группы редких аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний, составляет от 1:50000 до 1:100000 новорожденных.

PFIC делят на три типа: тип PFIC 1, тип PFIC 2 и тип PFIC 3. Основным дефектом является нарушение секреции желчных солей при PFIC-1 и 2, при PFIC-3 уменьшается секреция желчного фосфолипида (рис. 22). Основная клиническая картина – холестатическая желтуха и зуд. Сывороточная ГГТП в норме при PFIC-1 и 2, у пациентов с PFIC-3 повышается. При PFIC-1, называемом доброкачественным рецидивирующим ВПХ, в течение жизни пациента наблюдаются

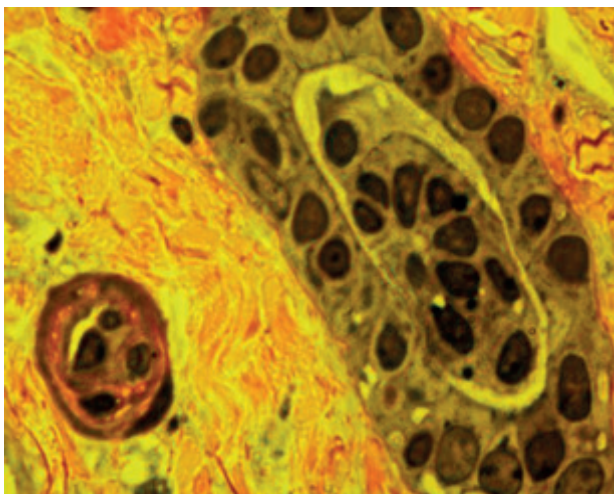


Рисунок 17. – ХГС: перидуктальный фиброз; в междольковом желчном протоке отмечается очаговый некроз и пролиферация эпителия с частичной обтурацией его просвета. Полутонкие срезы. Окр.: азури II – основной фуксин.×1000

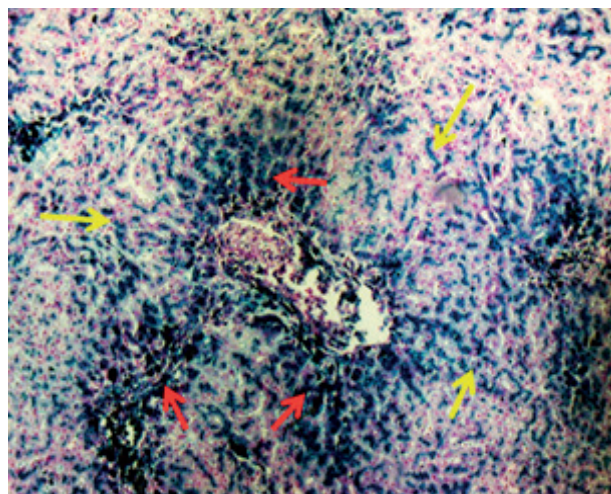


Рисунок 19. – Гемохроматоз: накопление гемосидерина и ферритина в паренхиме и строме печени (желтые стрелки) в сочетании с резко выраженным холестазом (красные стрелки). Окр. по Перлсу.×100

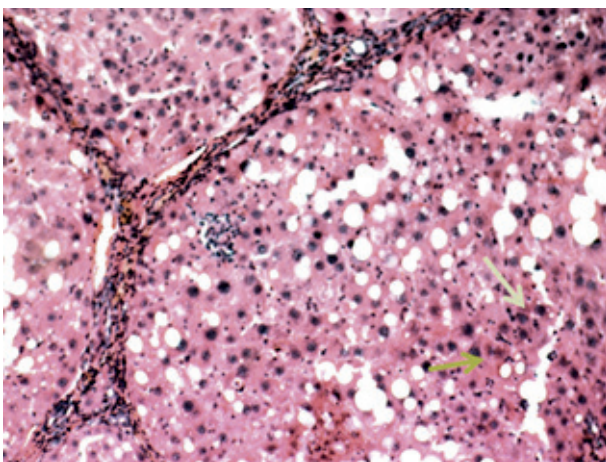


Рисунок 18. – Микронодулярный цирроз печени с наличием жировой дистрофии гепатоцитов и внутриклеточного холестаза (стрелки). Окр.: гематоксилином и эозином.×200

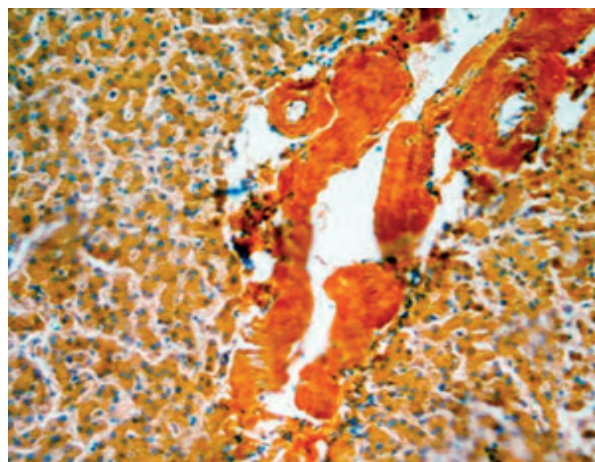


Рисунок 20. – Амилоидоз печени с поражением сосудов и желчного протока портального тракта. Окр.: конго-красным. ×100

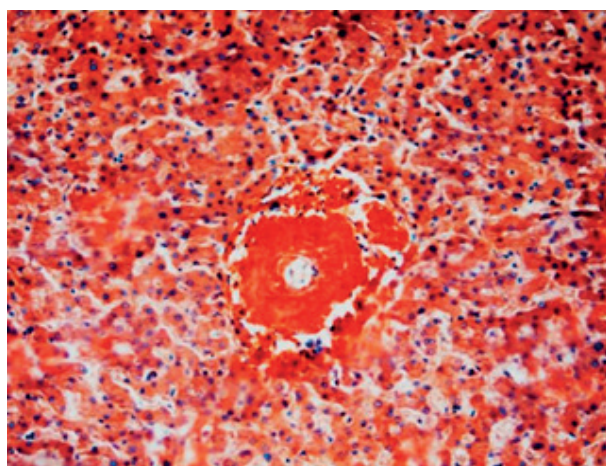


Рисунок 21. – Амилоидоз печени с преимущественным поражением желчного протока портального тракта. Окр.: конго-красным.×100

перемежающиеся приступы холестаза, не прогрессирующие в хронический гепатит. PFIC-2 проявляется сильным зудом, задержкой роста и прогрессией до цирроза печени в течение первых 10 лет жизни. Имеет место риск развития холангиокарциномы. При PFIC-3 фосфатидилхолин в желчь не выделяется и отсутствует на апикальной поверхности эпителиальных клеток желчных протоков, что приводит к потере устойчивости клеток к воздействию ЖК и разрушению.

При PFIC-2 каналикулярный холестаз связан с выраженным лобулярным и портальным фиброзом. При PFIC-3 портальный фиброз и пролиферация желчных протоков видны в начале заболевания [29].

Синдром Алажилля (Alagille, ALGS), или артериопеченочная дисплазия, является мультисистемным расстройством из-за дефектов компонентов сигнального пути Notch, чаще всего из-за

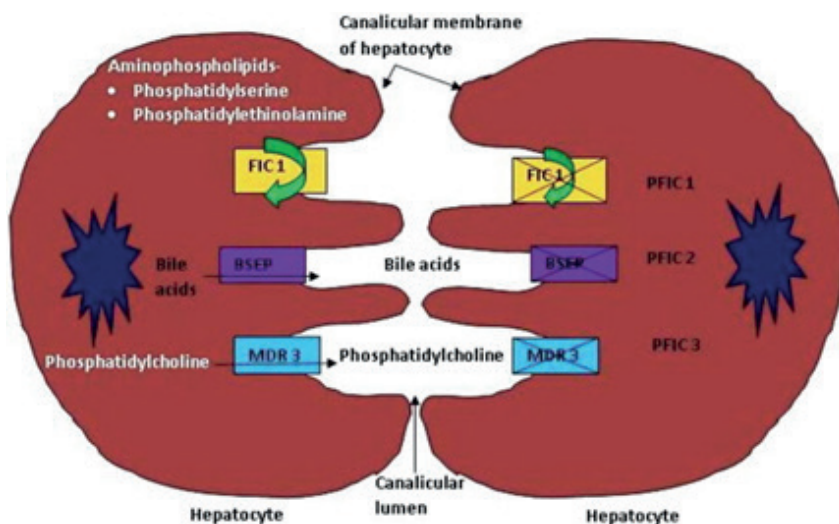


Рисунок 22. – Участники этиопатогенеза PFIC: FIC1 – семейный внутрипеченочный холестазазный белок 1, BSEP – насос экспортера желчных солей; MDR3 – белок с множественной лекарственной устойчивостью 3 [28]

мутации в JAG1 (ALGS type 1) и в небольшом числе – мутации в NOTCH2 (ALGS тип 2). Кроме основного клинического синдрома – холестаза, обусловленного малочисленностью внутрипеченочных желчных протоков, – характерны другие врожденные пороки развития сердца, позвоночника, глаз, почек [5].

Третьим патофизиологическим процессом при ВПХ является повреждение внутрипеченочных желчных протоков разной этиологии.

Внутрипеченочный обструктивный холестаз может наблюдаться при хронических холангитах разной этиологии, гепатолитиазе, ПСХ, первичных опухолях (рис. 23), метастатических поражениях печени и при других патологических процессах.

ПСХ – хроническое холестатическое заболевание печени, характеризующееся прогрессирующим фиброзом с облитерацией просветов

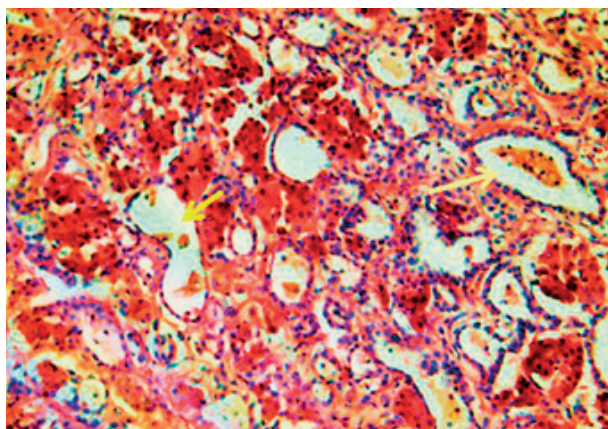


Рисунок 23. – Гепатохолангиоцеллюлярный рак со скоплениями желчи в просветах желез (стрелки). Окр.: гематоксилином и эозином. ×200

желчных протоков и с последующим развитием цирроза. При этом склеротические изменения преобладают над воспалительными (рис. 24, 25). Причины ПСХ неизвестны. Чаще болеют лица мужского пола, молодого возраста; типична ассоциация с неспецифическим язвенным колитом.

ПБЦ – хроническое прогрессирующее холестатическое заболевание печени неясной этиологии, характеризующееся деструкцией внутрипеченочных желчных протоков, воспалительными изменениями и прогрессирующим фиброзом с исходом в цирроз [23]. Выделяют 4 стадии ПБЦ: 1 – стадия негнойного деструктивного холангита; 2 – стадия дуктулярной пролиферации с новообразованием желч-

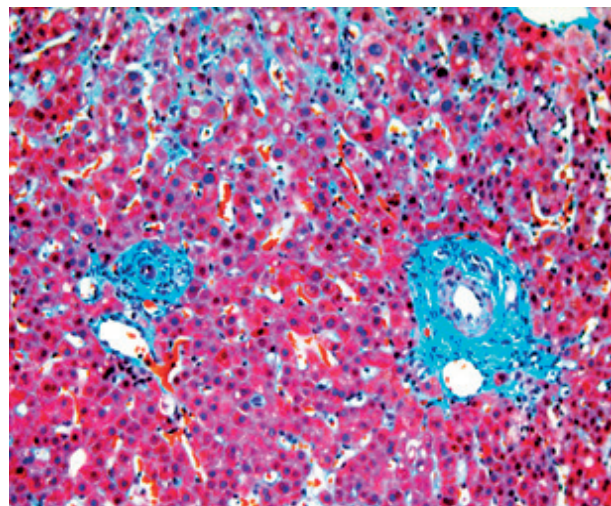


Рисунок 24. – ПСХ: желчные протоки с перидуктальным фиброзом; фиброз портальных трактов. Окр. MSB. ×200

ных канальцев и последующей их деструкцией (желчные тромбы в перипортальных канальцах); 3 – стадия рубцевания со значительным уменьшением воспалительной реакции и числа внутридольковых и междольковых желчных канальцев, развитием исходящих из портальных трактов в дольку фиброзных септ в сочетании с выраженным холестазом; 4 – терминальная стадия – развитие узлового или смешанного типа цирроза печени с холестазом на фоне резкого обеднения паренхимы печени желчными канальцами, при которой показана трансплантация печени (рис. 26) [30].

Несмотря на имеющиеся клиничко-лабораторные разграничения аутоиммунных и билиарных поражений печени, в клинической практике не-

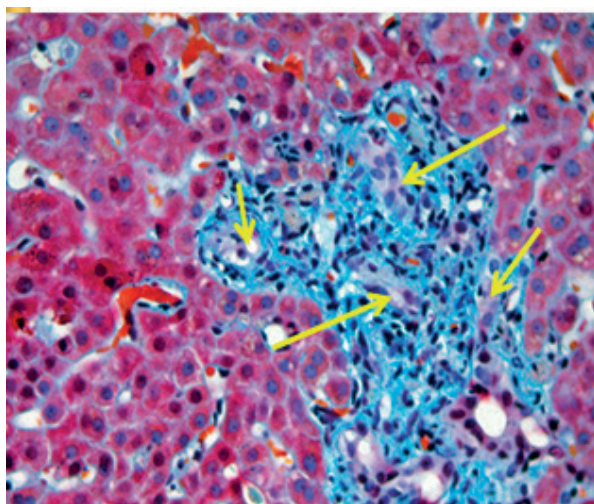


Рисунок 25. – ПСХ: фиброз портального тракта, перидуктальный фиброз; пролиферация мелких желчных протоков (стрелки); лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация портального тракта. Окр. MSB. $\times 400$

редко встречаются их сочетания в виде аутоиммунного гепатита, ПБЦ или ПСХ, называемые синдромом перекрытия или перехлеста (overlap syndrom) и относящиеся к самым тяжелым диффузным поражениям печени [31].

При длительно существующем каналикулярном холестазах в результате застоя билирубина и ЖК повреждаются гепатоциты, холестаза становится гепатоцеллюлярным, различия между этими формами ВПХ стираются.

Выводы

Многообразие причин развития ВПХ, сложность топической диагностики и дифференциальной диагностики разных вариантов, относительно низкая эффективность консервативной терапии, высокая вероятность оперативного

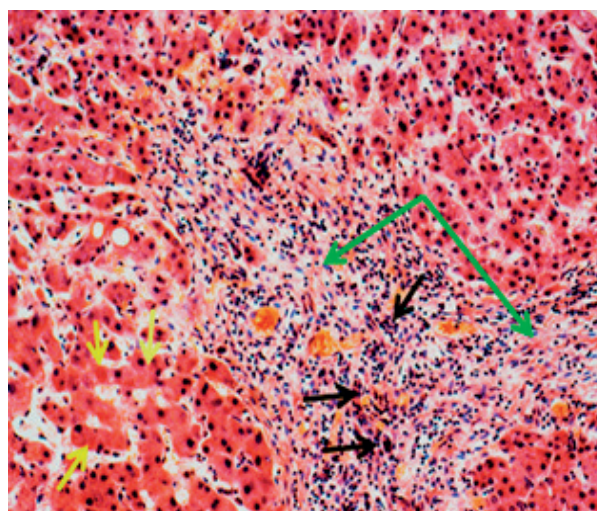


Рисунок 26. – ПБЦ (3 стадия): расширенный портальный тракт инфильтрирован лейкоцитами; среди клеток инфильтрата определяются пролиферирующие междольковые протоки (черные стрелки); порто-портальная септа (зеленые стрелки); внутриклеточный холестаз (желтые стрелки). Окр.: гематоксилином и эозином. $\times 200$

вмешательства для исключения хирургической патологии делают данную проблему одной из наиболее важных в терапевтической и инфекционной гепатологии.

Применение комплексного метода морфологической диагностики позволяет более точно визуализировать начальные стадии ВПХ, предположить его происхождение и применить превентивную терапию с учетом патогенетических механизмов развития и его морфологических характеристик.

Литература

1. Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases [Electronic resource] / European Association for the Study of the Liver. EASL // Journal of Hepatology. – 2009. – Vol. 51. – P. 237-267. – Mode of access: <http://www.easl.eu/medias/cpg/issue2/English-report.pdf>.
2. Kuntz, E. Hepatology. Principles and Practice. History, Morphology, Biochemistry, Diagnostics, Clinic, Therapy / E. Kuntz, H.-D. Kuntz. – 2nd ed. – Berlin : Springer Verlag, 2006. – 906 p.
3. Li, M. K. The pathology of cholestasis / M. K. Li, J. M. Crawford // Seminars in Liver Disease. – 2004. – Vol. 24 (1). – P. 21-42. – doi:10.1055/s-2004-823099.
4. Nguyen, K. D. Atypical causes of cholestasis / K. D. Nguyen, V. Sundaram, W. S. Ayoub // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – Vol. 20 (28). – P. 9418-9426. – doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9418.
5. Turnpenny, P. D. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management / P. D. Turnpenny, S. Ellard //

European Journal of Human Genetics. – 2012. – Vol. 20 (3). – P. 251-257. – doi: 10.1038/ejhg.2011.181.

6. Cholestasis induced by total parenteral nutrition / F. W. Guglielmi [et al.] // Clinical Liver Disease. – 2008. – Vol. 12 (1). – P. 97-110. – doi: 10.1016/j.cld.2007.11.004.

7. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period / R. J. Andrade [et al.] // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 129. – P. 512-521. – doi: 10.1016/j.gastro.2005.05.006.

8. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland / E. S. Björnsson [et al.] // Gastroenterology. – 2013. – Vol. 144 (7). – P. 1419-1425. – doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.006.

9. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States / N. Chalasani [et al.] // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 135 (6). – P. 1924-1934. – doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.011.

10. Diagnostic and therapeutic profiles of serum bile acids in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy—a pseudo-targeted metabolomics study / Y. Cui [et al.] // Clinica Chimica

Acta. – 2018. – Vol. 483. – P. 135-141. – doi: 10.1016/j.cca.2018.04.035.

11. Morotti, R. A. Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) type 1, 2, and 3: a review of the liver pathology findings / R. A. Morotti, F. J. Suchy, M. S. Magid // *Seminars in Liver Disease*. – 2011. – Vol. 31 (1). – P. 3-10. doi: 10.1055/s-0031-1272831.

12. Patel, A. Primary Biliary Cholangitis: Disease Pathogenesis and Implications for Established and Novel Therapeutics / A. Patel, A. Seetharam // *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. – 2016. – Vol. 6 (4). – P. 311-318. – doi: 10.1016/j.jceh.2016.10.001.

13. Reshetnyak, V. I. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis / V. I. Reshetnyak // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 21 (25). – P. 7683-7708. – doi: 10.3748/wjg.v21.i25.7683.

14. Прокопчик, Н. И. Клиническая морфология печени: злокачественные опухоли / Н. И. Прокопчик, В. М. Цыркунов // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2018. – Т. 16, № 1. – С. 57-68.

15. Прокопчик, Н. И. Клиническая морфология печени: доброкачественные опухоли / Н. И. Прокопчик, В. М. Цыркунов // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2018. – Т. 16, № 2. – С. 202-209.

16. Клиническая морфология печени: дистрофии / В. М. Цыркунов, В. П. Андреев, Н. И. Прокопчик, Р. И. Кравчук // *Гепатология и гастроэнтерология*. – 2017. – Т. 1, № 2. – С. 140-151.

17. Sato, T. An electron microscopic study of specimen-fixed for longer periods in phosphate buffered formalin / T. Sato, I. Takagi // *Journal of Electron Microscopy*. – 1982. – Vol. 31, № 4. – P. 423-428. – <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jmicro.a050388>.

18. Glauert, R. H. Araldite as embedding medium for electron microscopy / R. H. Glauert // *Journal of Biophysical and Biochemical Cytology*. – 1958. – Vol. 4. – P. 409-414.

19. Millonig, G. A. Advantages of a phosphate buffer for osmium tetroxide solutions in fixation / G. A. Millonig // *Journal of Applied Physics*. – 1961. – Vol. 32. – P. 1637-1643.

20. Watson, M. L. Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals / M. L. Watson // *Journal of Biophysical and Biochemical Cytology*. – 1958. – Vol. 4. – P. 475-478.

21. Glauert, A. M. Fixation, dehydration and embedding of biological specimens / A. M. Glauert // *Practical Methods in Electron Microscopy* / A. M. Glauert [ed.]. – New York : American Elsevier, 1975. – Vol. 3, pt. 1. – 207 p.

22. Reynolds, E. S. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy / E. S. Reynolds // *The Journal of Cell Biology*. – 1963. – Vol. 17. – P. 208-212.

23. Pinzani, M. Pathogenesis of biliary fibrosis / M. Pinzani, T. V. Luong // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2018. – Vol. 1864 (4, pt. B). – P. 1279-1283. – doi: 10.1016/j.bbdis.2017.07.026.

24. Молекулярные механизмы апоптоза и некроза гепатоцитов. Особенности гибели гепатоцитов при obstructивном холестазае / В. Г. Давыдов [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2006. – Т. 16, № 5. – С. 11-18.

25. Строение и кровоснабжение печеночных долек : (схема) [Электронный ресурс] // Yamedik : медицинский портал. – Режим доступа: http://yamedik.org/?p=165&c=anatomy/bil_02. – Дата доступа: 10.06.2018.

26. Anderson, J. M. Leaky junctions and cholestasis: a tight

correlation / J. M. Anderson // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 110 (5). – P. 1662-1665.

27. Морфологические изменения в печени при миграционном аскаридозе в эксперименте / Д. А. Жмакин [и др.] // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2008. – № 3 (23). – С. 72-74.

28. Fischler, B. Cholestasis in the newborn and infant / B. Fischler, T. Lamireau // *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 38 (3). – P. 263-267. – doi: 10.1016/j.clinre.2014.03.010.

29. Печень и желчный тракт // Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану : в 3 т. / В. Кумар [и др.]. – Москва : Логосфера, 2016. – Т. 2. – С. 946-1011.

30. Primary biliary cirrhosis in the era of liver transplantation / J. Raczynska [et al.] // *Annals of Transplantation*. – 2014. – Vol. 19. – P. 488-493. – doi: 10.12659/AOT.890753.

31. Strassburg, C. P. Autoimmune liver diseases and their overlap syndromes / C. P. Strassburg // *Praxis*. – 2006. – Vol. 95 (36). – P. 1363-1381.

References

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases [Internet]. *Journal of Hepatology*. 2009;51:237-267. Available from: <http://www.easl.eu/medias/cpg/issue2/English-report.pdf>.
2. Kuntz E, Kuntz H-D. *Hepatology. Principles and Practice. History, Morphology, Biochemistry, Diagnostics, Clinic, Therapy*. 2nd ed. Berlin: Springer Verlag; 2006. 906 p.
3. Li MK, Crawford JM. The pathology of liver cholestasis. *Seminars in Liver Disease*. 2004;24(1):21-42. doi:10.1055/s-2004-823099.
4. Nguyen KD, Sundaram V, Ayoub WS. Atypical causes of cholestasis. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(28):9418-9426. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9418.
5. Turnpenny PD, Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *European Journal of Human Genetics*. 2012;20(3):251-257. doi: 10.1038/ejhg.2011.181.
6. Guglielmi FW, Regano N, Mazzuoli S, Fregnan S, Leogrande G, Guglielmi A, Merli M, Pironi L, Penco JM, Francavilla A. Cholestasis induced by total parenteral nutrition. *Clinical Liver Disease*. 2008;12(1):97-110. doi: 10.1016/j.cld.2007.11.004.
7. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Pelaez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, García-Muñoz B, González-Grande R, Pizarro A, Durán JA, Jiménez M, Rodrigo L, Romero-Gomez M. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*. 2005;129(5):512-521. doi: 10.1016/j.gastro.2005.05.006.
8. Björnsson ES, Bergmann ES, Björnsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1419-1425. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.006.
9. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, Yang H, Rochon J. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*. 2008;135(6):1924-1934. doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.011.
10. Cui Y, Xu B, Zhang X, He Y, Shao Y, Ding M. Diagnostic and therapeutic profiles of serum bile acids in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy—a pseudo-targeted metabolomics study. *Clinica Chimica Acta*. 2018;483:135-141. doi: 10.1016/j.cca.2018.04.035.

11. Morotti RA, Suchy FJ, Magid MS. Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) type 1, 2, and 3: a review of the liver pathology findings. *Seminars in Liver Disease*. 2011;31(1):3-10. doi: 10.1055/s-0031-1272831.
12. Patel A, Seetharam A. Primary Biliary Cholangitis: Disease Pathogenesis and Implications for Established and Novel Therapeutics. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2016;6(4):311-318. doi: 10.1016/j.jceh.2016.10.001.
13. Reshetnyak VI. Primary biliary cirrhosis: clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(25):7683-708. doi: 10.3748/wjg.v21.i25.7683.
14. Prokopchik NI, Tsyrukunov VM. Klinicheskaja morfologija pecheni: zlokachestvennye opuholi [Clinical liver morphology: malignant tumors]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2018;16(1):57-68. doi: <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2018-16-1-57-68>. (Russian).
15. Prokopchik NI, Tsyrukunov VM. Klinicheskaja morfologija pecheni: dobrokachestvennye opuholi [Clinical liver morphology: benign tumors]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2018;16(2):202-209. doi: <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2018-16-2-202-209>. (Russian).
16. Tsyrukunov VM, Andreev VP, Prokopchik NI, Kravchuk RI. Klinicheskaja morfologija pecheni: distrofii [Clinical morphology of the liver: dystrophies]. *Gepatologija i gastrojenterologija* [Hepatology and Gastroenterology]. 2017;1(2):140-151. (Russian).
17. Sato T, Takagi I. An electron microscopic study of specimen-fixed for longer periods in phosphate buffered formalin. *Journal of Electron Microscopy*. 1982;31(4):423-428. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jmicro.a050388>.
18. Glauert AM, Glauert RH. Araldite as embedding medium for electron microscopy. *Journal of Biophysical and Biochemical Cytology*. 1958;4(2):409-414.
19. Millonig GA. Advantages of a phosphate buffer for osmium tetroxide solutions in fixation. *Journal of Applied Physics*. 1961;32:1637-1643.
20. Watson ML. Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals. *Journal of Biophysical and Biochemical Cytology*. 1958;4:475-478.
21. Glauert AM, ed. Practical Methods in Electron Microscopy. Vol. 3, Pt. 1, Glauert AM. Fixation, degydration and embedding of biological specimens. New York: American Elsevier; 1975. 207 p.
22. Reynolds ES. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy. *The Journal of Cell Biology*. 1963;17:208-212.
23. Pinzani M, Luong TV. Pathogenesis of biliary fibrosis. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2018;1864(4 Pt B):1279-1283. doi: 10.1016/j.bbdis.2017.07.026.
24. Davydov VG, Boijchuk SV, Shaymardanov RSh, Miniiebajev MM. Molekuljarnye mehanizmy apoptoza i nekroza gepatocitov. Osobennosti gibeli gepatocitov pri obstruktivnom holestaze [Molecular mechanisms of apoptosis and necrosis of hepatocytes. Features of death of hepatocytes in obstructive cholestasis]. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii i koloproktologii* [The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2006;16(5):11-18. (Russian).
25. Stroenie i krovosnabzhenie pechenochnyh dolek: (shema) [Internet]. YAmedik: medical portal. Available from: http://yamedik.org/?p=165&c=anatomy/bil_02. (Russian).
26. Anderson JM. Leaky junctions and cholestasis: a tight correlation. *Gastroenterology*. 1996;110(5):1662-1665.
27. Zhmakin DA, Zorina VV, Lis RY, Tsyrukunov VM. Morfologicheskie izmenenija v pecheni pri migracionnom askaridoze v jekspimente [Morphological changes in the liver with migratory ascariasis in the experiment]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2008;3(23):72-75. (Russian).
28. Fischler B, Lamireau T. Cholestasis in the newborn and infant. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2014;38(3):263-267. doi: 10.1016/j.clinre.2014.03.010.
29. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster DzhK. Osnovy patologii zabolevanij po Robbinsu i Kotranu [Robbins and Cotran pathologic basis of disease]. Vol. 2. Moscow: Logosfera; 2016. p. 946-1011. (Russian).
30. Raczynska J, Habior A, Pączek L, Foroncewicz B, Paweł A, Mucha K. Primary biliary cirrhosis in the era of liver transplantation. *Annals of Transplantation*. 2014;19:488-493. doi: 10.12659/AOT.890753.
31. Strassburg CP. Autoimmune liver diseases and their overlap syndromes. *Praxis*. 2006;95(36):1363-1381.

CLINICAL MORPHOLOGY OF LIVER: CHOLESTASES

Tsyrukunov V. M., Prokopchik N. I., Andreev V. P., Kravchuk R. I.

Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

Background. Cholestasis, together with necrosis, apoptosis and fibrosis, is the main pathological syndrome in chronic diffuse lesions of the liver of various etiologies. In the literature on intrahepatic cholestasis (HPH), there are not enough materials that demonstrate the morphological signs of HPH.

The aim of the study is to present the morphological characteristics of the localization of lesions in the liver with different types of HPH.

Material and methods. A complex method of morphological diagnostics based on a biopsy specimen study in the same patient was used to diagnose HPH using several methods simultaneously: classical light microscopy supplemented with original techniques for visualization of ultrathin sections and electron microscopy.

Results. Morphological variants of HPH depending on localization of lesions are presented in the article: intralobular cholestasis (hepatocellular and canalicular) and extralobular cholestasis. The illustrations in the article clearly demonstrate the features of morphological changes in the liver in viral, alcoholic, medicinal, metabolic, genetic lesions of the liver, accompanied by a syndrome of HPH. The available variants of HPH are divided taking into account the three main reasons for the formation of HPH: violation of the mechanisms of bile formation, disruption of mechanisms of bile transport at the level of hepatocytes and damage to intrahepatic bile ducts. As a differential diagnosis, an example of subhepatic cholestasis is given.

Conclusions. The variety of reasons for the development of HPH, the complexity of topical diagnosis and differential diagnosis of various options, the relatively low effectiveness of conservative therapy, and the high probability of surgical intervention to exclude surgical pathology make this problem one of the most important in therapeutic and infectious hepatology.

The use of the complex method of morphological diagnostics makes it possible to more accurately visualize the initial stages of HPH, to assume its origin and to apply preventive therapy taking into account the pathogenetic mechanisms of development and its morphological characteristics.

Keywords: liver, cholestasis, morphology, visualization.

Поступила: 27.03.2018

Отрецензирована: 10.04.2018



Овчинников, Владимир Алексеевич.

Лучевая диагностика в онкологии : пособие для слушателей курса повышения квалификации "Лучевая диагностика в онкологии" : рекомендовано учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию / В. А. Овчинников, Л. М. Губарь, А. С. Александрович ; Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет", Кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии. – Гродно : ГрГМУ, 2018. – 471 с. : рис. – Библиогр.: с. 460-471. – ISBN 978-985-558-902-1.

В учебном пособии изложены принципы получения лучевых изображений по всем современным методам лучевой диагностики: рентгенологическим, ультразвуковым, магнитно-резонансным и радионуклидным, ограничение медицинского облучения, противопоказания.

Возможности современных комплексных лучевых исследований в онкологии представлены в разделах частной лучевой диагностики опорно-двигательного аппарата, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта и пищеварения, мочевыделительной, эндокринной, центральной нервной и репродуктивной систем, неотложной лучевой диагностики в онкологии. Учебное пособие предназначено для врачей радиологов, онкологов курса повышения квалификации «Лучевая диагностика в онкологии», может быть использовано студентами всех факультетов медицинских университетов, врачами-стажерами, клиническим ординаторами.