

УДК 616.36-008.64

МОРФОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ**М.Д.Кашаева, А.В.Прошин, *А.Н.Афанасьев, К.В.Гаврилова, А.В.Голушко****MORPHOLOGY OF LIVER IN MECHANICAL JAUNDICE****M.D.Kashayeva, A.V.Proshin, *A.N.Aphanasiev, K.V.Gavrilova, A.V.Golushko***Институт медицинского образования НовГУ им. Ярослава Мудрого,
Первый МГМУ им. И.М.Сеченова (Москва), kashaevamrd@mail.ru*

Проведено изучение 45 аутопсий умерших больных с механической желтухой неопухолевой этиологии. Морфологическим проявлением холестаза является накопление желчных пигментов в гепатоцитах, звездчатых ретикулоэндотелиоцитах (ЗРЭ) и желчных канальцах, в портальных трактах отмечаются разрастание соединительной ткани, гистиолимфоцитарный инфильтрат и пролиферация билиарного эпителия. Морфологические исследования биопсий печени в практике гепатобилиарной хирургии являются одним из достоверных методов в диагностике причин механической желтухи, прогноза развития печеночной недостаточности и определения лечебной тактики.

Ключевые слова: *печень, механическая желтуха, морфология холестаза*

45 autopsy cases with mechanical jaundice of non-tumor etiology were studied. Morphological manifestations of cholestasis are the accumulation of bile pigments in hepatocytes, stellate the reticuloendotheliocytus (SRA), and bile canaliculi, portal tracts marked with proliferation of connective tissue, histiolympocytic infiltration and the proliferation of the biliary epithelium. Morphological studies of liver biopsies in the practice of hepatobiliary surgery is one of the reliable methods in the diagnosis of the causes of mechanical jaundice, the prognosis of liver failure and defining of optimal treatment.

Keywords: *liver, mechanical jaundice, morphology of cholestasis*

Введение. Одним из важнейших вопросов абдоминальной хирургии является диагностика и лечение больных с механической желтухой [1, 2]. В основе механической желтухи лежит препятствие оттоку желчи, поступившей из печени в систему желчных путей. Препятствие току желчи ведет к повышению давления в лежащих выше желчных путях. Желчный пигмент при этом диффундирует через стенки расширенных желчных канальцев в гепатоциты, синусоидальные пространства и в кровь [3]. Острый холестаз при механических препятствиях в желчных путях приводит к глубоким нарушениям гепатоцитов, к холестатической интоксикации, холангиту [2, 4]. Длительная механическая желтуха определяет развитие резких нарушений всех функций печени, что проявляется печеночной недостаточностью. Наиболее достоверным методом диагностики развившихся структурных изменений является гистологическое исследование, позволяющее проводить своевременное и полноценное лечение [5].

Цель настоящего исследования — изучение гистологического строения ткани печени в норме и морфологических изменений в печени при механической желтухе неопухолевой этиологии.

Материалы и методы исследования. В соответствии с поставленной целью были изучены 15 аутопсий умерших от черепно-мозговой травмы в ре-

зультате дорожно-транспортных происшествий, не имеющих изменений гистологического строения ткани печени (контрольная группа) и 45 аутопсий умерших больных с механической желтухой неопухолевой этиологии (основная группа), находившихся на лечении в НОКБ в период с 2013 по 2017 годы.

Результаты собственных исследований и их обсуждение. При изучении ткани печени контрольной группы выявлено, что печеночные долики имеют форму шестигранных призм с плоским основанием и слегка выпуклой вершиной. Их ширина не превышает 1,5 мм, тогда как высота, несмотря на значительные колебания, несколько больше. Иногда простые долики сливаются (по 2 и более) своими основаниями и формируют более крупные сложные печеночные долики. Количество долек в печени человека достигает 500 тыс. Междольковая соединительная ткань образует строуму органа. В ней проходят кровеносные сосуды и желчные протоки, структурно и функционально связанные с печеночными дольками. Следует отметить, что междольковая соединительная ткань развита слабо, и вследствие этого печеночные долики плохо отграничены друг от друга. Кровеносную систему печени условно можно разделить на три части: систему притока крови к долькам, систему циркуляции крови внутри них и систему оттока крови от долек. Система притока представлена воротной веной и

печеночной артерией. Воротная вена, собирая кровь от всех непарных органов брюшной полости, богатую веществами, всосавшимися в кишечнике, доставляет ее в печень. Печеночная артерия приносит кровь от аорты, насыщенную кислородом. В печени эти сосуды многократно разделяются на всё более мелкие сосуды: долевые, сегментарные, междольковые вены и артерии (vv. et aa. interlobulares), вокругдольковые вены и артерии (vv. et aa. perilobulares). На всем протяжении эти сосуды сопровождаются аналогичными по названию желчными протоками (ductuli biliferi). Вместе ветви воротной вены, печеночной артерии и желчные протоки составляют так называемые печеночные триады. Рядом с ними лежат лимфатические сосуды. Междольковые вены и артерии, подразделяющиеся по размеру на 8 порядков, идут вдоль боковых граней печеночных долек. Отходящие от них вокругдольковые вены и артерии опоясывают дольки на разных уровнях. Междольковые и вокругдольковые вены являются сосудами со слабо развитой мышечной оболочкой. Однако в местах разветвления в их стенках наблюдаются скопления мышечных элементов, образующих сфинктеры. При слиянии вен и артерий образуются внутридольковые синусоидные сосуды, которые составляют систему циркуляции крови в печеночных дольках. По ним течет смешанная кровь в направлении от периферии к центру долек. Соотношение между венозной и артериальной кровью во внутридольковых синусоидных сосудах определяется состоянием сфинктеров междольковых вен. Внутридольковые капилляры относятся к синусоидному (до 30 мкм в диаметре) типу капилляров с прерывистой базальной мембраной. Они идут между тяжами печеночных клеток — печеночными балками, радиально сходясь к центральным венам (vv. centrales), которые лежат в центре печеночных долек. Центральными венами начинается система оттока крови от долек. По выходе из долек эти вены впадают в поддольковые вены (vv. sublobulares), проходящие в междольковых перегородках. Поддольковые вены не сопровождаются артериями и желчными протоками, т.е. не входят в состав триад. По этому признаку их легко отличить от сосудов системы воротной вены — междольковых и вокругдольковых вен, приносящих кровь к долькам. Центральные и поддольковые вены — сосуды безмышечного типа. Они сливаются и образуют ветви печеночных вен, которые в количестве 3—4 выходят из печени и впадают в нижнюю полую вену. Ветви печеночных вен имеют хорошо развитые мышечные сфинктеры. Портальный тракт включает дистальные ветви печеночной артерии, желчный проток и ветви воротной вены, лимфатическую и соединительную ткани, окруженные пограничной пластинкой гепатоцитов. Данная концепция важна для понимания морфо-функциональной характеристики печени, которая естественным образом делится на зоны (зоны Раппапорта 1—3). В них происходит постепенное сокращение снабжения кислородом в направлении от портального тракта к центральной вене. Таким образом, зона 3 наиболее чувствительна к повреждению, и именно там при сильном повреждении печени наиболее вероятно развитие некроза ткани. Паренхи-

ма печени имеет огромное число кровеносных капилляров, и вследствие этого кровотока в печеночных дольках осуществляется медленно, что способствует обмену между кровью и клетками печени, выполняющими защитную, обезвреживающую, синтетическую и другие важные для организма функции. При необходимости в сосудах печени может депонироваться большая масса крови.

Печеночные дольки образованы печеночными балками и внутридольковыми синусоидными кровеносными капиллярами. Печеночные балки построены из гепатоцитов — печеночных эпителиоцитов, расположенных в радиальном направлении. Между ними в том же направлении от периферии к центру долек проходят кровеносные капилляры. Внутридольковые кровеносные капилляры выстланы плоскими эндотелиоцитами. В области соединения эндотелиальных клеток друг с другом имеются мелкие поры. Эти участки эндотелия называются ситовидными. Между эндотелиоцитами рассеяны многочисленные звездчатые макрофаги (клетки Купфера), не образующие сплошного пласта.

Печеночные балки состоят из гепатоцитов, связанных друг с другом десмосомами по типу «замка». Балки анастомозируют между собой, и поэтому их радиальное направление в дольках не всегда четко заметно. В печеночных балках и анастомозах между ними гепатоциты располагаются двумя рядами, тесно прилегающими друг к другу. В связи с этим на поперечном срезе каждая балка представляется состоящей из двух клеток. Между рядами гепатоцитов, составляющих балку, располагаются желчные капилляры, или каналы, диаметром от 0,5 до 1 мкм. Эти капилляры не имеют собственной стенки, так как образованы соприкасающимися билиарными поверхностями гепатоцитов, на которых имеются небольшие углубления, совпадающие друг с другом и вместе образующие просвет желчного капилляра. Просвет желчного капилляра не сообщается с межклеточной щелью благодаря тому, что мембраны соседних гепатоцитов в этом месте плотно прилегают друг к другу, образуя замыкательные пластинки. Полагают, что циркуляция желчи по этим капиллярам (канальцам) регулируется с помощью микрофиламент, располагающихся в цитоплазме гепатоцитов вокруг просвета канальцев. При угнетении их сократительной способности в печени может наступить холестаз. Желчные капилляры слепо начинаются на центральном конце печеночной балки, идут вдоль нее, слегка изгибаясь и отдавая в стороны короткие слепые выросты. Ближе к периферии дольки формируются желчные протоки (холангиолы, каналы Геринга), стенка которых представлена как гепатоцитами, так и эпителиоцитами (холангиоцитами). Холангиолы впадают в междольковые желчные протоки (ductuli interlobulares). Таким образом, желчные капилляры располагаются внутри печеночных балок, тогда как между балками проходят кровеносные капилляры. Печеночные клетки составляют 60% всех клеточных элементов печени. Они выполняют большую часть функций, присутствующих в печени. Гепатоциты имеют неправильную многоугольную форму. Диаметр их достигает 20—25

мкм. Многие из них (до 20% в печени человека) содержат два ядра и больше (рис. 1, 2). Количество таких клеток зависит от функционального состояния организма. Ядра гепатоцитов круглой формы, их диаметр колеблется от 7 до 16 мкм. Это объясняется наличием в печеночных клетках наряду с обычными ядрами (диплоидными) более крупных — полиплоидных. Число этих ядер с возрастом постепенно увеличивается и к старости достигает 80%. На васкулярной и билиарной поверхностях клеток имеются микроворсинки.

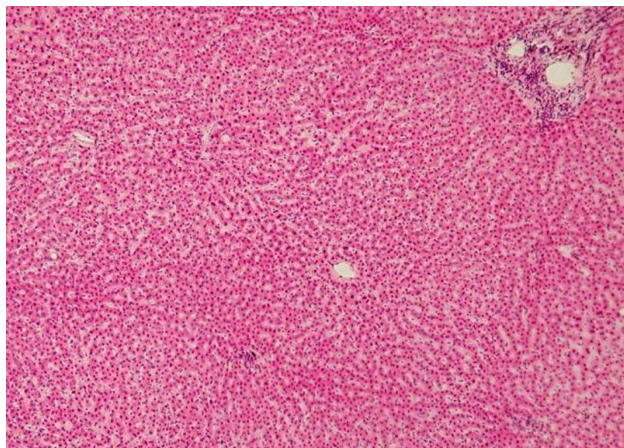


Рис. 1 Ткань печени в норме

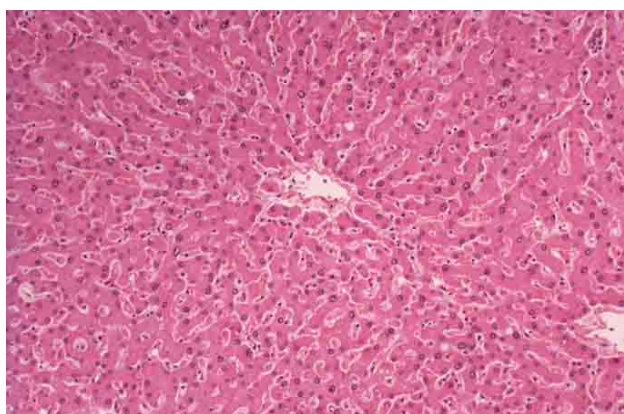


Рис. 2. Строение синусоида

При изучении ткани печени при холестазах у больных с острой механической желтухой, вызванной холедохолитиазом, характерно распределение билирубина в центральной части печеночной дольки. При высоких цифрах билирубина определяются некрозы гепатоцитов с незначительной внутридольковой воспалительной инфильтрацией и желчные озера. В портальных трактах отмечаются отек стромы, незначительные разрастания соединительной ткани и гистиолимфоцитарная инфильтрация, а также пролиферация билиарного эпителия по краям портального тракта. При длительной механической желтухе отмечается выраженный холестаз третьей и большей части второй зоны печеночной дольки. Большинство гепатоцитов и ЗРЭ заполнены включениями билирубина различных размеров. Канальцы расширены, переполнены желчью и желчными тромбами. Видны мелкоочаговые некрозы печеночных клеток и желчные озера,

вокруг которых видны скопления нейтрофильных лейкоцитов и группы регенерирующих гепатоцитов. Большинство гепатоцитов преимущественно третьей зоны в состоянии различных форм белковых дистрофий. В стенках центральных вен и синусоидов появляется молодая соединительная ткань, большинство синусоидов спавшиеся. Портальные тракты расширены, перидуктально имеются разрастания соединительной ткани и гистиолимфоцитарная инфильтрация. Отмечается выраженная пролиферация билиарного эпителия с образованием множества желчных протоков и так называемых ложных желчных ходов по всему пространству портального поля. В отдельных случаях видны разрастания соединительной ткани, выходящие за пределы портальных трактов, по ходу которых отмечается выраженная гистиолимфоцитарная инфильтрация и скопления фибробластов.

При хронических рецидивирующих желтухах характерен диффузный холестаз с преимущественным скоплением желчи в первой зоне. Определяются также желчные инфаркты, излития желчи с образованием желчных озер, вокруг которых определяются воспалительные инфильтраты и регенерирующие клетки печени. Гепатоциты всех отделов печеночной дольки в состоянии различных видов белковых дистрофий с развитием некробиозов вокруг центральных вен. Большинство центральных вен со склерозом стенок, распространяющимся на отдельные синусоиды, просветы большей части синусоидов спавшиеся. В портальных трактах и перипортально обширные разрастания соединительной ткани и гистиолимфоцитарный инфильтрат с образованием в отдельных случаях межпортальных прослоек. По ходу портальных трактов выраженная пролиферация билиарного эпителия и вновь образованных желчных ходов (рис. 3, 4).

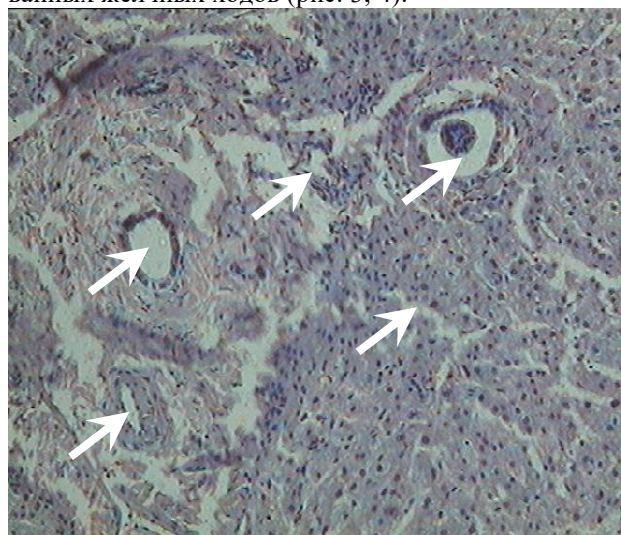


Рис. 3. Фотогистограмма. Ткань печени. Окраска гематоксилин-эозином, ув. х600:

1 — белковая дистрофия; 2 — расширенный желчный капилляр; 3 — ядро гепатоцита; 4 — баллонная дистрофия гепатоцита

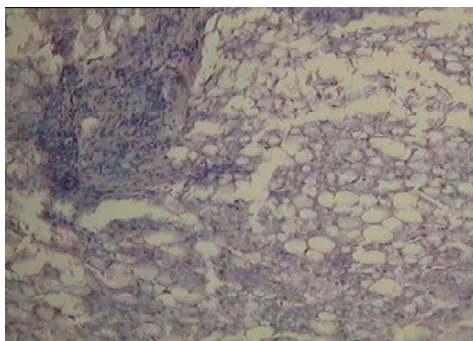


Рис. 4. Фотогистограмма. Ткань печени. Окраска гематоксилин-эозином, ув. х150. В центре некроз гепатоцитов со скоплением желчных пигментов

Заключение. Таким образом, механические желтухи, вызванные холедохолитиазом, как правило, сопровождаются острым холестазом с преимущественным поражением центральной зоны печеночной доли. При длительном холестазе идет преимущественное поражение третьей зоны печеночной доли с распространением на вторую зону, в портальных трактах появляются разрастания соединительной ткани, гистиолимфоцитарная инфильтрация, пролиферация билиарного эпителия и желчных протоков.

Для хронической рецидивирующей желтухи характерно прогрессирование холестаза, белковых дистрофий, склеротических изменений в портальных трактах с переходом на перипортальную зону и образованием в отдельных случаях межпортальных соединительнотканых прослоек. При проведении консервативных и хирургических мероприятий следует применять методы, направленные на восстановление морфофункциональных изменений в печени.

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство: Пер. с англ. / Под ред. З.Г.Апросиной, Н.А.Мухина. М.: Геотар Медицина, 1999. С. 38-47.
2. Дедерер Ю.М., Крылова Н.П., Шойхет Я.Н. Патогенез, диагностика и лечение механической желтухи. Красноярск: Изд-во Красноярского ун-та, 1999. С. 111.
3. Нагорный В.А., Седов А.П., Парфёнов И.П. Морфофункциональное состояние печени после устранения внепечёночного холестаза // Актуальные проблемы современной хирургии: Сборник научных работ. СПб., 2006. С. 103-105.
4. Leung N., Croatt A.J., Haggart J.J. et al. Acute cholestatic liver disease protects against glycerol-induced acute renal failure in the rat // *Kidney International*. 2006. Vol. 60. P. 1047-1057.
5. Campion J.P., Fremond B., Guillozo A. Hepatocytes isoles et suppléance hépatique // *Gastroenterol. Clin. Boil.* 2014. Vol. 18(1). P. 53-56.

References

1. Sherlock Sp., Duli Dzh. Zabolevaniya pecheni i zhelchnykh putey: prakticheskoe rukovodstvo [Orig.: Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System]. Moscow, 1999, pp. 38-47. (In Russ.).
2. Dederer Yu.M., Krylova N.P., Shoykhet Ya.N. Patogenez, diagnostika i lechenie mekhanicheskoy zheltukhi [Pathogenesis, diagnosis and treatment of mechanical jaundice]. Krasnoyarsk, 1999, p. 111.
3. Nagorny V.A., Sedov A.P., Parfyonov I.P. Morfofunktsional'noe sostoyanie pecheni posle ustraneniya vnepechyonochnogo kholestaza [Morpho-functional state of the liver after elimination of extrahepatic cholestasis]. Comp. of works "Aktual'nye problemy sovremennoy khirurgii". Saint Petersburg, 2006, pp. 103-105.
4. Leung N., Croatt A.J., Haggart J.J. et al. Acute cholestatic liver disease protects against glycerol-induced acute renal failure in the rat. *Kidney International*, 2006, vol. 60, pp. 1047-1057.
5. Campion J.P., Fremond B., Guillozo A. Hepatocytes isoles et suppléance hépatique. *Gastroenterol. Clin. Boil.*, 2014, vol. 18(1), pp. 53-56.