

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК ПРИ ХОЛЕСТАЗАХ**М.Д.Кашаева, А.В.Прошин, Д.А.Швецов, А.В.Голушко, Д.С.Дюков****MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN THE LIVER AND KIDNEYS IN CHOLESTASIS****M.D.Kashaeva, A.V.Proshin, D.A.Shvetsov, A.V.Golushko, D.S.Dukov***Институт медицинского образования НовГУ, kashaevamrd@mail.ru*

Проведен анализ морфофункционального состояния печени и почек у 180 больных с холестазом неопухоловой этиологии. В результате изучения гистологических препаратов выявлено, что наряду с изменениями воспалительного характера в канальцевом эпителии отмечается разрастание межтубулярной соединительной ткани, перитубулярный и периваскулярный фиброз. В части наблюдений по ходу канальцев отмечается воспалительная инфильтрация. Процесс распространяется на корковое и мозговое вещество. Как правило, поражаются дистальные почечные канальцы и собирательные трубочки. При холестазах выраженные структурные изменения со стороны почек прогрессируют с увеличением длительности окклюзии, поэтому при механической желтухе неопухоловой этиологии различной длительности необходимо как можно раньше проводить мероприятия, направленные не только на коррекцию нарушений со стороны печени, но и на восстановление расстройств со стороны почек.

Ключевые слова: холестаз, морфология и нарушение функции печени и почек

The analysis of the morphofunctional state of the liver and kidneys in 180 patients with cholestasis of nonneoplastic etiology was conducted. As a result of the study of histological preparations it is revealed that, along with changes in the inflammatory nature of the tubular epithelium, the growth of interstitial connective tissue, peritubular and perivascular fibrosis are observed. Inflammatory infiltration is detected in tubules. The process extends to the cortex and the medulla. As a rule, distal renal tubules and collecting tubules are affected. In case of cholestasis, there are pronounced structural changes in the kidneys with increasing occlusion duration, therefore, in case of mechanical jaundice of nonneoplastic etiology of different duration, it is necessary to take measures as early as possible, aimed not only at correcting violations of the liver, but also at restoring disorders of the kidneys.

Ключевые слова: *cholestasis, morphology and impaired liver and kidney function*

Введение

Одной из наиболее сложных проблем в абдоминальной хирургии является диагностика и лечение холестазов. Актуальность проблемы заключается во все еще высокой летальности, среди больных с механической желтухой неопухолового генеза она составляет 5,6-6,3% [1,2]. Многочисленные наблюдения различных исследователей показывают частое развитие у больных с холестазом такого опасного осложнения, как печеночная и почечная недостаточность [2,3]. Предложено множество способов профилактики и лечения данных состояний (дозированная деконпрессия, экстракорпоральные и перфузионные методы детоксикации с использованием изолированных гепатоцитов). При анализе этих способов становится очевидным, что все они не учитывают морфологические изменения в печени и почках. В то же время морфологические исследования наиболее достоверно отражают динамику изменений до и после деконпрессии.

Печень и почки — важнейшие органы экскреции, функционально дополняющие и компенсирующие друг друга. Они объединены общим лимфообращением и иннервацией. Участвуя в процессах обмена биологически активных веществ, включая гормоны, печень оказывает регулирующее влияние на многие функции почек, в том числе фильтрационную и реабсорбционную [1,2]. Механизм повреждения почек при

холестазах в значительной степени обусловлен токсическим действием выделяемого через гломерулярную мембрану конъюгированного билирубина [3,4].

О влиянии гипербилирубинемии на функцию почек говорит тот факт, что летальность в группе больных острой почечной недостаточностью на фоне желтухи составляет 57%, тогда как без нее — 42% [5,6]. Авторы показали, что частота смертельных исходов соотносится с уровнем гипербилирубинемии. Так, при содержании билирубина в сыворотке свыше 342 мкмоль/л летальность составила 85%, а ниже 171 мкмоль/л — 33%.

Несмотря на тесную взаимосвязь нарушений функциональной активности печени и почек при острой билиарной окклюзии, большинство работ посвящено патогенезу острой печеночной недостаточности [4,5], что вполне объяснимо, поскольку источником заболевания является печень. Однако последующее развитие заболевания усугубляется присоединением почечной недостаточности [3], которая быстро приводит к декомпенсации организма. Именно предупреждение развития почечной, а в последующем и полиорганной недостаточности является одним из патогенетических направлений лечения обтурационного холестаза. В то же время изучению морфологических изменений со стороны почек и патогенезу почечной недостаточности при механической желтухе неопухоловой этиологии различной длительности посвящено значительно меньше работ, что, естест-

венно, отражается и на качестве лечебных мероприятий.

Таким образом, при гипербилирубинемии отмечается многофакторное воздействие тяжело поражённой печени на функцию почек, которое проявляется как эндотоксикозом, так и расстройствами гемодинамики, а также непосредственным прямым воздействием билирубина на почечную ткань, вызывающим тяжелое местное токсическое повреждение, в то же время эти изменения могут быть обратимыми. Недостаток сведений по изложенным вопросам, неудовлетворенность хирургов результатами лечения больных с механической желтухой послужили основанием для проведения настоящей работы.

Материалы и методы

Проведен анализ клинических данных 180 больных, находившихся на лечении в НОКБ и ЦГКБ Великого Новгорода по поводу механической желтухи неопухолевой этиологии. Возраст больных колебался от 16 до 70 лет. Пациенты старше 60 лет составили 61,7%. Мужчин было 22,1%, женщин — 77,9%. Наиболее трудоспособную группу 21-60 лет составили 33,8% пациента.

Самой частой причиной желтухи был холедохолитиаз (73,5%), среди остальных — рубцовые стриктуры холедоха (9,7%), хронический панкреатит (9,7%), перихоледохеальный лимфаденит (5,2%), стеноз большого дуоденального сосочка (1,9%). Из 180 больных 90 поступили с механической желтухой длительностью до 10 дней, 51 — до 2 недель, 39 — 3-6 недель.

Изучались пункционные биопсии печени и почек, взятые у 50 больных с механической желтухой неопухолевой этиологии. Пункционная биопсия печени проводилась интраоперационно и через 2-3 недели после декомпрессии с помощью иглы Менгини. Желтуха в исследуемой группе больных была рецидивирующей, периодически возникала в течение двух-трех лет. Цифры общего билирубина колебались от 167 до 605 мкмоль/л.

Всем пациентам производили анализ крови с определением тромбоцитов по Фолио. Показатели системы гемостаза включали: определение протромбинового индекса по Котовщиковой, толерантность плазмы к гепарину по Сиггу, концентрацию фибриногена по Рудберг, фибринолитическую активность (по Сиггу—Дукерту) и фибринолитическую активность (по Kowalsky и соавт.)

Функциональное состояние печени оценивалось по результатам биохимических исследований крови. Определяли концентрацию в крови общего и прямого билирубина (по Йендрашеку), аланинаминотрансферазу (АЛТ) и аспаратаминотрансферазу (АСТ) (по Райтману—Френкелю), щелочную фосфатазу (тестовый Био-Лак Тест Zachtma, Vmo), общего белка (фотокалориметрией) и белковых фракций (электрофорезом на бумаге), мочевины диацилмоноксидным методом, остаточный азот. Электролиты: калий и натрий в плазме, эритроцитах, моче (калий-натриевый баланс) методом пламенной фотометрии. Для исследования функций почек определяли

общий анализ мочи, проводили пробу Реберга—Тареева.

Результаты, полученные в ходе исследований, подвергнуты методам параметрической и непараметрической статистики: по Фишеру—Стьюденту, при уровне значимости $p < 0,05$; кластерному анализу Варда, по критерию Фридмана и конкордации Кендалла, тернарным графикам зависимости трех показателей от константы, а также по конкордации Кендалла.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам клинических исследований выявлено, что у больных с 10-дневной желтухой отмечается диспротеинемия, с умеренным повышением содержания γ -глобулинов, остаточного азота билирубина, трансаминаз. АЛТ была в пределах 3 норм. Щелочная фосфатаза в 2,3 раза превысила нормальные показатели. Это свидетельствует о превалировании холестатических процессов над цитолитическими, β -липопротеиды превышали норму в 1,7 раза, чем можно объяснить умеренное снижение деформируемости эритроцитов и нарушение микроциркуляции наряду с нарушением плазмотока.

При 2-недельной желтухе ряд показателей соответствовал 10-дневному холестазу, только у 10% больных отмечались гипопропротеинемия, значительное повышение ЩФ ($p < 0,05$) и возрастание более чем в 2 раза содержания β -липопротеидов. У больных с длительностью механической желтухи до 3-6 недель, отмечалась диспротеинемия со значительно выраженной γ -глобулинемией, у 20% больных имелась гипопропротеинемия. У 15% пациентов билирубинемия была менее 100 мкмоль/л, у 45% — до 200 мкмоль/л, у 40% — от 220 до 500 мкмоль/л. Остаточный азот также повысился, но по сравнению с 2-недельной желтухой незначительно, у 30% больных он увеличился в 1,8 раз, средний показатель повышен на 25%. Резко повысился билирубин — в 2,7 раза больше, чем при 2-недельном холестазе, у 65% больных АЛТ выше 3 норм (от 2,71 до 3,50 мкмоль/л). АСТ повышено достоверно и значимо у 85% больных, у 30% — в 2 раза, выросла медиана, уменьшился размах пограничных величин. Коэффициент De Rittisa достоверно снизился в 3,7 раза. Щелочная фосфатаза в 4,4 раза превышала нормальные величины, т. е. наряду со значительным холестазом отмечались выраженные цитолитические процессы. Превышали норму у 30% больных — холестерин, особенно фосфолипиды и β -липопротеиды. По критерию Фридмана все показатели имеют высокую плотность, сконцентрированы около медианы, выраженный размах у показателей АЛТ, щелочная фосфатаза с большими размахами, особенно в сторону повышения показателей, с медианой, смещенной вверх, что подтверждает значительные нарушения гомеостаза. Увеличение β -липопротеидов в 5-10 раз способствует дальнейшему более глубокому нарушению структуры и свойств клеточных мембран и выраженным реологическим расстройствам крови.

В процессе изучения морфофункциональных изменений почек установлено, что при желтухе дли-

Таблица 1

Состояние функциональной способности почек в зависимости от длительности механической желтухи

Функциональные пробы почек	Показатели	Длительность механической желтухи			Норма
		До 10 дней <i>n</i> = 66	До 2 недель <i>n</i> = 51	3-6 недель <i>n</i> = 37	
Проба Реберга	Суточный диурез (мл)	1100,0	1001,0	967,0	1500,0 2000,0
		18,6	18,6	24,7	
		980,0	900,0	800,0	
		1250,0	1150,0	1200,0	
	Минутный диурез (мл/мин)	0,76	0,69	0,67	1,04 1,38
		0,01	0,01	0,02	
		0,68	0,625	0,58	
		0,84	0,80	0,83	
	Клубочковая фильтрация (мл/мин)	89,5	79,4	68,8	79,2 222,0
		2,2	1,9	1,8	
		77,9	74,0	50,0	
		113,8	83,3	79,8	
	Канальцевая реабсорбция (%)	98,90	98,70	97,90	98,5 99,0
		0,01	0,06	0,12	
		98,5	98,0	97,0	
		99,0	99,0	99,0	

тельностью до 10 дней было умеренное снижение диуреза без нарушения функции почек, тогда как при 2-недельной желтухе выявлялось снижение диуреза, умеренное снижение клубочковой фильтрации и колебание в пределах субнормальных величин канальцевой реабсорбции. У поступивших в поздние сроки (3-6 недель) наряду с выраженным снижением диуреза была снижена функциональная способность почек в целом (табл.1).

У больных механической желтухой калий-натриевый баланс находится в прямой зависимости от длительности заболевания. При механической желтухе длительностью до 10 дней содержание внеклеточных электролитов существенно не изменено. Отмечается умеренный внутриклеточный калий-натриевый дисбаланс, умеренный калийурез с задержкой натрия почками в пределах 64%. При механической желтухе длительностью до 2 недель у 50%

больных отмечается гипокалиемия и гипонатриемия во внеклеточном пространстве. Внутриклеточный калий-натриевый дисбаланс составляет 65%, или в 2,6 раза выше, чем при 10-дневном холестазах.

При длительности желтухи 3-6 недель внеклеточная гипокалиемия и гипонатриемия отмечается у 65%. Внутриклеточный калий-натриевый дисбаланс составляет 90%. Значительные потери калия с мочой, задержка натрия (табл.2).

Проведенный статистический анализ с использованием кластерного метода Варда показал, что при 10-дневной желтухе ведущими факторами, влияющими на суточный диурез, являются щелочная фосфатаза как фактор интоксикации, и натрий плазмы, что способствует выхождению в межклеточное пространство воды с развитием отека тканей как предстadium задержки натрия в организме, в меньшей мере билирубин и калий плазмы.

Таблица 2

Электролитный баланс у больных с билиарной окклюзией ($M \pm m, R$)

Длительность желтухи	Калий-натриевый баланс (ммоль/л)					
	В плазме		Внутри клеток		В моче	
	Калий	Натрий	Калий	Натрий	Калий	Натрий
10 дней	4,68	137,8	76,2	18,0	62,0	88,0
	0,15	1,7	0,8	0,5	0,3	3,5
	3,4	119,0	69,0	13,6	50,8	52,0
	5,8	156,5	92,8	22,8	65,6	118,0
2 недели	4,52	133,6	73,1	20,8	69,9	85,2
	0,12	4,7	1,3	0,5	4,4	3,9
	3,0	110,0	69,0	13,6	50,5	38,0
	5,0	198,0	90,6	42,6	110,0	118,0
3-6 недель	3,62	130,0	76,0	29,9	98,5	69,5
	0,18	3,2	0,6	1,3	2,5	3,5
	2,9	100	69	16,0	80	38
	4,8	189	83	48,8	110	89
Норма	4,0	130,0	80,0	16,0	30,0	100,0
	5,3	150,0	95,0	22,0	60,0	170,0

Снижению суточного диуреза способствует фибриноген и агрегационная способность эритроцитов как показатели нарушения микроциркуляции. В меньшей степени влияют повышение концентрации внутриклеточного натрия и азотемия, сорбционная способность эритроцитов и гипоальбуминемия. В большей степени на суточный диурез влияют повышенное выделение калия мочи и потери внутриклеточного калия. Снижение содержания натрия в моче соответствует уровню канальцевой реабсорбции.

При 3-6-недельных желтухах суточный диурез ниже 10-дневного. Важнейшими факторами интоксикации являются щелочная фосфатаза и билирубин. Они непосредственно влияют на этот процесс. Стимулируют потери натрия плазмы и выделение с мочой калия, находящегося во взаимной зависимости с канальцевой реабсорбцией. Следующими факторами, влияющими на суточный диурез, являются калий плазмы, фибриноген, агрегационная способность эритроцитов, что ухудшает микроциркуляцию, а следовательно, фильтрационную способность почек. Этому способствует повышение содержания в клетке натрия, в плазме азотистых шлаков и эндогенной интоксикации (ССЭ), а также гипоальбуминемия и уменьшение внутриклеточного калия, теряемого с мочой.

При исследованиях биопсий ткани печени отмечается диффузный холестаз с отложением желчных пигментов в гепатоцитах и звездчатых ретикулоэндотелиоцитах во всех отделах печеночной дольки. Причем при более длительной желтухе выраженный холестаз отмечался в первой зоне печеночной дольки. Желчные канальца расширены, заполнены желчью. В отдельных канальцах имеются желчные тромбы и микролиты. Многие гепатоциты, заполненные желчью, лизированы или подвержены апоптозу с развитием желчных инфарктов и перифокальных воспалительных инфильтратов. Вокруг инфарктов и в первой зоне печеночной дольки видны регенерирующие гепатоциты. Большинство гепатоцитов с явлениями гиалиново-капельной и перистой дистрофии. Вокруг центральных вен гепатоциты подвержены некробиозу. Центральные вены расширены, в их стенках идет разрастание соединительной ткани, переходящее на прилежащие синусоиды с развитием их капилляризации, их просветы спавшиеся, отдельные синусоиды расширены, заполнены эритроцитами. В портальных трактах — обширные разрастания соединительной ткани с обильной гистиолимфоцитарной инфильтрацией, далеко выходящей за пределы портальных трактов, с образованием в отдельных случаях соединительнотканых межпортальных перегородок. В случаях с холангитами в инфильтрате появляется большое количество нейтрофильных лейкоцитов и макрофагов, которые распространяются на стенки желчных протоков и появляются в их просветах. В портальных трактах отмечается выраженная пролиферация желчных протоков и билиарного эпителия с формированием ложных желчных ходов.

Через 2-3 недели после декомпрессии в повторных биопсиях печени отмечается снижение холестаза во всех отделах печеночной дольки, особенно в первой зоне. Во 2-3 зонах билирубин в гепатоцитах и

зернистых ретикулоэндотелиоцитах находится в виде гранул различной величины. Желчные канальцы обычных размеров заполнены желчью. В цитоплазме гепатоцитов преимущественно в 3 зоне определяется перистая дистрофия. В большинстве случаев стенки центральных вен и синусоидов обычного строения, в отдельных случаях в них определяется соединительная ткань различной степени зрелости. В различных отделах печеночной дольки наблюдаются единичные участки мелкоочагового склероза, вокруг которых видны скопления фибробластов и пролиферирующих гепатоцитов. В перипортальных отделах определяются группы и узелки регенерирующих гепатоцитов. Паренхима печени, особенно в третьей зоне, с явлениями различных видов белковых дистрофий. Портальные тракты расширены, представлены разрастаниями соединительной ткани, которая в большинстве случаев проникает за пределы портальных полей и соединяется с прилежащими портальными трактами с формированием фиброза печени. По ходу разрастаний соединительной ткани видны обширные скопления гистиолимфоцитарных элементов. В случаях с холангитами в портальных трактах, кроме гистиолимфоцитарной инфильтрации, определяется и густая лейкоцитарная инфильтрация с примесью макрофагов, которая распространяется на стенки желчных потоков, однако гноя в просвете протоков не обнаруживается. Перидуктально определяется пролиферация желчных протоков и билиарного эпителия, формирующего ложные желчные ходы.

При изучении гистологических препаратов почек наблюдалось: в нефротелии проксимальных канальцев мелкозернистая дистрофия и явления мутного набухания, в эпителии дистальных канальцев на фоне явления отека, зернистой и вакуольной дистрофии, обнаружены признаки кариопикноза и кариорексиса, просвет дистальных канальцев деформирован и сужен, расширение пространства клубочков и сосудов интерстиция, значительное, на 35-45%, уменьшение ядер эпителия канальцев, в базальных мембранах и эпителии дистальных канальцев и собирательных трубочек, а также в интерстициальных пространствах и в просветах канальцев в составе гиалиновых и зернистых цилиндров обнаруживаются микролиты. По ходу канальцев отмечается воспалительная инфильтрация. Наряду с изменениями в канальцевом эпителии отмечается разрастание межзучной соединительной ткани, перитубулярный и периваскулярный фиброз. В части наблюдений по ходу канальцев отмечается воспалительная инфильтрация. Процесс распространяется на корковое и мозговое вещество. Как правило, поражаются дистальные почечные канальцы и собирательные трубочки.

Выводы

1. Наличие гипербилирубинемии, повышение ЩФ, гипоальбуминемия, азотемия, а также факторы нарушения микроциркуляции (повышение фибриногена и агрегационной способности эритроцитов) приводят к морфофункциональному поражению печени и почек.

2. Пусковым моментом морфофункциональных нарушений является влияние фактора интоксикации, в частности билирубина на выведение натрия плазмы во внеклеточное пространство с образованием тканевых отеков как начального механизма задержки натрия в организме. Развитие калий-натриевого дисбаланса приводит к снижению диуреза.

3. При длительном холестазах, особенно 3-6-недельном, важнейшими факторами интоксикации являются билирубин и щелочная фосфатаза как показатели эндогенной интоксикации.

4. Исследование биопсий при механических желтухах позволяет определить форму и тяжесть холестаза, что совместно с другими данными влияет на прогноз заболевания и на тактику оперативного лечения.

5. Повторные пункционные биопсии печени позволяют контролировать состояние печени после декомпрессии и определять эффективность проводимого лечения, степень хронизации процесса и риск развития печеночной недостаточности.

6. При острой билиарной окклюзии наблюдаются выраженные морфологические изменения со стороны почек, которые прогрессируют с увеличением длительности окклюзии, поэтому при механической желтухе неопухоловой этиологии различной длительности необходимо как можно раньше проводить мероприятия, направленные не только на коррекцию нарушений со стороны печени, но и на восстановление расстройств со стороны почек.

7. Хирургическое лечение с предоперационной подготовкой способствует улучшению, но не купирует нарушенные функции печени и почек, не устраняет полностью электролитный дисбаланс, что необходимо учитывать в комплексном лечении пациентов с механической желтухой неопухоловой этиологии.

-
1. Брюховец Т.Г., Пуликов А.С., Левкович Л.Г. Реакция функциональной гломерулярной системы на воздействие токсичных веществ // Актуальные проблемы морфологии: Сб. науч. тр. / Под ред. Н.С.Горбунова. Красноярск, 2003. С.21-22.

2. Кизюкевич Л.С. Структурно-метаболическая реакция начальных отделов нефронов на устранение желчной гипертонии у животных с экспериментальным холестазом // Морфологические ведомости. 2004. №1-2. С.13-15.
3. Нагорный В.А., Седов А.П., Парфёнов И.П. Морфофункциональное состояние печени после устранения внепеченочного холестаза // Актуальные проблемы современной хирургии: Сб. работ. СПб., 2006. С.103-105.
4. Holt S., Marley R., Fernando B. et al. Acute cholestasis-induced renal failure: Effects of antioxidants and ligands for the thromboxane A₂ receptor // *Kidney Int.* 2002. V.55. P.271-277.
5. 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 Int.* 2006. Vol. 60. P.1047-1057.
6. Martinez-Prieto C., Ortiz M.C., Fortepiani L.A., et al. Haemodynamic and renal evolution of the bile duct-ligated rat // *Clin. Sci. Colch.* 2004. Vol.98. P.611-617.

References

1. Briukhovets T.G., Pulikov A.S., Levkovich L.G. Reaktsiia funktsional'noi glomerularnoi sistemy na vozdeistvie toksichnykh veshchestv [Functional glomerular system response to toxic substances]. Aktual'nye problemy morfologii: Sb. nauch. tr. / Pod red. N.S.Gorbunova [Proc. "Actual Problems of Morphology". Edited by N.S.Gorbunov]. Krasnoyarsk, 2003, pp. 21-22.
2. Kiziukevich L.S. Strukturno-metabolicheskaiia reaktsiia nachal'nykh otdelov nefronov na ustranenie zhelchnoi gipertenzii u zhivotnykh s eksperimental'nym kholestazom [Structural and metabolic reaction of initial nephron departments to elimination of bile hypertension in animals with experimental cholestasis]. Morfologicheskie vedomosti, 2004, no.1-2, p.13-15.
3. Nagornyi V.A., Sedov A.P., Parfenov I.P. Morfofunktsional'noe sostoianie pecheni posle ustraneniia vnepechenochnogo kholestaza [Morphofunctional state of the liver after elimination of extrahepatic cholestasis]. Coll. of works Aktualnye Problemy Sovremennoi Khirurgii. Saint-Petersburg, 2006, pp.103-105.
4. Holt S., Marley R., Fernando B. et al. Acute cholestasis-induced renal failure: Effects of antioxidants and ligands for the thromboxane A₂ receptor. *Kidney Int.*, 2002, v.55. pp.271-277.
5. 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 Int.*, 2006, vol. 60, pp. 1047-1057.
6. Martinez-Prieto C., Ortiz M.C., Fortepiani L.A., et al. Haemodynamic and renal evolution of the bile duct-ligated rat. *Clin. Sci. Colch.*, 2004, vol.98, pp. 611-617.