

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ КЫРГЫЗСКОЙ
РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КЫРГЫЗСКО-РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ**

**ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ
И ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ**

Методические рекомендации для студентов, клинических ординаторов

**Рекомендовано к печати решением Ученого совета
медицинского факультета и РИСО КРСУ**

Бишкек-2019

Составители:

Синькевич Дмитрий Юрьевич – ассистент кафедры патологической анатомии КРСУ.

Джаналиев Болотбек Рахманович – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии КРСУ;

Ахметова Майра Исаевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой патологической анатомии КРСУ;

Орозалиев Руслан Качкынбаевич – старший преподаватель кафедры патологической анатомии КРСУ.

Настоящие методические рекомендации подготовлены в соответствии с федеральным государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования третьего поколения и «положения об организации двухуровневого» обучения в КРСУ по специальности – Лечебное дело, Педиатрия и Стоматология.

Методические рекомендации предназначены для студентов и клинических ординаторов при подготовке к практическим занятиям, а также для самостоятельной работы на занятиях по теме «ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ».

Рецензенты:

Сатылганов Ишенбек Жусуевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии КГМА им. И.К.Ахунбаева;

Исмаилов Нурлан Калыбекович – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой судебной медицины КРСУ.

Цель занятия: изучить этиопатогенез, клинико-морфологические проявления, осложнения и исходы основных болезней гепатобилиарного тракта.

Задачи занятия:

1. Изучить общие клинико-морфологические проявления болезней гепатобилиарного тракта.

2. Изучить этиологию, патогенез и морфологические особенности гепатозов, гепатитов, цирроза и рака печени, их классификацию, исходы и последствия.

3. Знать клинико-морфологические проявления алкогольной болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени, лекарственных поражений и циркуляторных повреждений печени.

4. Изучить этиологию, патогенез и морфологические особенности заболеваний желчного пузыря.

5. Научиться диагностировать различные формы заболеваний печени и желчного пузыря на основании макро- и микроскопической картины.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного освоения материала студенту необходимо повторить:

– из анатомии человека — раздел анатомии печени и желчевыводящих путей;

– гистологии, цитологии и эмбриологии — гистологическое строение печени и желчного пузыря;

– биологической химии — обмен билирубина и его нарушения;

– патологической физиологии — патофизиологию печени;

– микробиологии, вирусологии, иммунологии — гепатотропные вирусы.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Строение печеночной долики иацинуса.
2. Этапы обменабилирубина.
3. Особенности кровоснабжения печени, система портальной вены и портокавальныенаанастомозы.
4. Основные функциипечени.
5. Гепатотропные вирусы — виды, особенностистроения.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Общие клинические проявления заболеваний гепатобилиарного тракта и ихморфология.
2. Основные принципы классификации болезнейпечени.
3. Гепатозы: этиология, патогенез, патологическая анатомия острой токсической дистрофии печени и жирового гепатоза, осложнения, причинысмерти.
4. Вирусные гепатиты: этиология, патогенез, формы, патологическая анатомия, причинысмерти.
5. Аутоиммунный гепатит как разновидность хронического гепатита: этиопатогенез и морфологическаяхарактеристика.
6. Циррозы печени: классификация, морфогенез, патологическая анатомия, осложнения и причинысмерти.
7. Алкогольная болезнь печени: формы и их морфологическая характеристика.
8. Неалкогольная жировая болезнь печени: причины и клинико-морфологическаяхарактеристика.
9. Лекарственные повреждения печени: характеристика морфологическихпроявлений.
10. Болезни печени, связанные с циркуляторными расстройствами: виды и ихморфология.
11. Метаболические заболевания печени (гемохроматоз и болезнь Вильсона–Коновалова): этиология, патологическая анатомия, осложнения

и причины смерти.

12. Опухоли печени: этиология, виды, патологическая анатомия, осложнения и причины смерти.

13. Болезни желчного пузыря: желчнокаменная болезнь, холецистит, рак — этиопатогенез и клинικο-морфологическая характеристика.

ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

Заболевания печени характеризуются большим многообразием клинических проявлений, что связано, прежде всего, с функциональными особенностями этого органа. Печень выполняет многочисленные **функции**, которые включают метаболизм, синтез, депонирование, катаболизм и экскрецию определенных веществ.

1. *Синтез белка.* В печени синтезируются все белки сыворотки крови, кроме иммуноглобулинов, в том числе альбумин, факторы свертывания крови, белки острой фазы воспаления. Поэтому при хронической печеночной недостаточности, вследствие снижения белоксинтетической функции и гипопроотеинемии, развиваются отеки и асцит. Может наблюдаться также геморрагический диатез, связанный с недостатком протромбина, фибриногена и других гемостатических факторов.

2. *Экскреция желчи.* В печени происходит «обезвреживание» билирубина путем превращения его в водорастворимое вещество с последующим выведением вместе с желчью. Кроме конъюгированного с глюкуроновой кислотой билирубина в состав желчи входят желчные кислоты, холестерин, фосфолипиды. При различных нарушениях этой функции возникают желтухи: при нарушении процесса конъюгации билирубина — неконъюгированная гипербилирубинемия, при нарушении выведения — конъюгированная гипербилирубинемия и холестаз. При

последнем повышается не только уровень билирубина в крови, но и уровень других компонентов желчи, что приводит к зуду (желчные кислоты) и образованию ксантом и ксантелазм (холестерин). Кроме того, нормальное образование желчи имеет важное значение для всасывания жиров в тонком кишечнике, выведения из организма ряда токсинов, канцерогенов, а также лекарств и их метаболитов.

3. *Разрушение гормонов (эстрогенов)*. При хронических заболеваниях печени эта функция нарушается, что клинически может проявляться феминизацией больных мужского пола.

4. *Метаболизм ксенобиотиков* (лекарств, токсических веществ и продуктов). В печени происходит «обезвреживание» *продуктов метаболизма кишечной микрофлоры*. Нарушение этого процесса у больных с печеночной недостаточностью ведет к повышению уровня аммиака в крови и, как следствие, развитию печеночной энцефалопатии, которая, в свою очередь, может явиться причиной смерти. Также в печени метаболическим изменениям подвергаются и другие ксенобиотики — *лекарственные и токсические вещества*, поступившие в организм. Однако, далеко не всегда этот метаболизм ведет к снижению их токсических свойств, более того, ряд веществ приобретают свои токсические или лекарственные свойства только после метаболизма в печени.

5. *Депозиты*. Печень является местом депонирования гликогена, триглицеридов, железа, меди и витамина А. При этом последний накапливается в специализированных клетках — звездчатых клетках, расположенных в пространстве между эндотелиоцитом гепатоцитом (пространство Диссе), а остальные вещества — непосредственно в гепатоцитах. При нарушениях метаболизма веществ, депонируемых в гепатоцитах, сопровождающихся избыточным накоплением, развивается повреждение гепатоцитов. Так, избыточное накопление железа наблюдается при *гемохроматозе* и *гемосидерозе*, меди — при *болезни Вильсона*—

Коновалова, гликогена — при гликогенозах, триглицеридов — при стеатозепечени.

ОБЩИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ, РАЗВИВАЮЩИЕСЯ В ПЕЧЕНИ

Морфологические изменения в печени нередко носят стереотипный характер и имеют сходную картину независимо от причины. Спектр морфологических изменений включает следующие общепатологические процессы: дистрофии, воспаление, гибель клеток, фиброз и цирроз, а также опухоли. В современных условиях для уточнения характера поражения важное значение имеет биопсия печени.

Дистрофии. В печени могут развиваться следующие виды дистрофий: паренхиматозные — гидропическая, гиалиново-капельная, жировая (стеатоз), углеводная (при гликогенозах); смешанные — накопление билирубина при холестатических желтухах, железа при гемосидерозе и гемохроматозе печени, а также накопление меди при болезни Вильсона–Коновалова.

Гидропическая (балонная) дистрофия представляет собой универсальное изменение гепатоцита в ответ на повреждение. Ее развитие обусловлено дефицитом АТФ вследствие или гипоксии, или непосредственного действия повреждающего агента. Недостаток АТФ ведет к нарушению работы Na^+/K^+ -АТФ-азы, что, в свою очередь, нарушает осмотический баланс между внутри- и внеклеточной жидкостью, следствием чего и является избыточное поступление воды внутрь клетки и «внутриклеточный отек», т. е. гидропическая дистрофия. При этом макроскопически орган может увеличиваться в размере, что клинически проявляется болевым синдромом в правом подреберье ноющего или тянущего характера из-за натяжения капсулы печени. Микроскопически гепатоциты увеличиваются в размере, становятся

округлыми, цитоплазма бледнеет, в ней могут появляться мелкие «хлопья», при этом на фоне бледной цитоплазмы начинает хорошо контурироваться цитоплазматическая мембрана. Ядро клетки не меняет своего положения. Часто параллельно с нарушением функционирования Na^+/K^+ -АТФ-азы в гепатоците нарушается транспортировка конъюгированного билирубина, что ведет к внутриклеточному холестазу: накоплению конъюгированного билирубина в гепатоцитах, повышению его уровня в крови и, как следствие, желтухе. Также гидропическая дистрофия может сочетаться с образованием телец Мэллори. При прекращении действия повреждающего фактора гидропическая дистрофия претерпевает обратное развитие. В случае персистенции повреждения происходит осмотический лизис клетки и развивается *колликвационный* (влажный) *некроз*. Гидропическая дистрофия наблюдается при всех гепатитах, острых ишемических и токсических повреждениях печени.

Гиалиново-капельная дистрофия в гепатоцитах проявляется образованием т. н. *алкогольного гиалина* или *телец Мэллори*. Они представляют собой скопление промежуточных филаментов вокруг ядра, что гистологически проявляется гомогенными эозинофильными перинуклеарными включениями. Чаще всего такие изменения наблюдаются в гепатоцитах, подвергшихся гидропической дистрофии. Тельца Мэллори характерны, но неспецифичны для алкогольного поражения печени, т. к. могут встречаться при первичном билиарном циррозе, холестазе, болезни Вильсона–Коновалова, раке печени, неалкогольном стеатогепатите.

Жировая дистрофия (стеатоз) может возникать в гепатоцитах в виде двух вариантов (табл. 1), отличающихся между собой не только морфологически, но и клинически. При выявлении множественных мелких жировых капель в цитоплазме гепатоцитов говорят о *микровезикулярном стеатозе* (мелкокапельное ожирение).

Таблица 1

Сравнение микро- и макровезикулярного стеатоза

Характеристика	Микровезикулярный стеатоз	Макровезикулярный стеатоз
Патогенез	Нарушение β -окисления жиров	Нарушение обмена липопротеинов
Локализация жиров	В митохондриях	В цитоплазме
Ядро	В центре клетки	Смещено на периферию, деформировано
Функция печени	Острая недостаточность	Почти не влияет
Примеры заболеваний	Синдром Рейе Острый гепатоз беременных Алкогольная болезнь печени	Алкогольная болезнь печени Неалкогольная жировая болезнь печени Гепатит С

Стеатоз, характеризующийся наличием в цитоплазме крупных жировых капель, которые смещают ядро клеток на периферию, называется *макровезикулярным* (крупнокапельное ожирение). *Микровезикулярный стеатоз* возникает из-за блокирования в митохондриях гепатоцитов процесса β -окисления жирных кислот, что ведет к их накоплению в митохондриях. При этом митохондрии «раздуваются» и превращаются в мелкие пузырьки, заполненные жиром, что и приводит к гистологическому феномену мелкокапельного ожирения гепатоцита. Ядро при этом не смещается. Заблокированное β -окисление жирных кислот ведет к острому энергетическому дефициту и,

как следствие, к острой печеночной недостаточности. Развитие такого типа дистрофии лежит в основе синдрома Рейе, острого гепатоза беременных, а также может наблюдаться при алкогольном гепатите и некоторых лекарственных повреждениях. Макроскопически печень приобретает желтоватый цвет. *Макровезикулярный стеатоз* является следствием нарушения выведения липопротеинов из цитоплазмы гепатоцита, что может наблюдаться при алкогольной и неалкогольной болезни печени, вирусном гепатите С, хронической гипоксии из-за хронической правожелудочковой недостаточности сердца, а также некоторых лекарственных повреждений. Макроскопически печень увеличивается в размере и становится желтой («гусиная печень»). Клинически не отмечается каких-либо значимых нарушений со стороны печени, однако макровезикулярный стеатоз может приводить к развитию гепатита, фиброза и цирроза печени, которые уже представляют серьезную терапевтическую проблему.

Воспаление. Повреждение гепатоцитов осуществляется клетками воспаления, при этом некроз может предшествовать началу воспаления либо развиваться вследствие последнего. При *вирусных* гепатитах, как острых, так и хронических, в воспалительном инфильтрате преобладают лимфоциты. Установлено, что гибель гепатоцитов, содержащих вирус, вызвана действием собственных Т-лимфоцитов организма. При острых *невирусных* гепатитах среди воспалительных клеток преобладают нейтрофилы, при хронических — лимфоциты, макрофаги, иногда плазматические клетки. Инородные тела, микроорганизмы, а также различные лекарственные препараты могут вызывать гранулематозные реакции, иногда с примесью эозинофилов. При наличии в печени телец Мэллоринейтрофильная инфильтрация будет локализована преимущественно вокруг них.

Гибель клеток. При заболеваниях печени гепатоциты могут подвергаться *апоптозу*/или *некрозу*. *Апоптоз* происходит в отдельных

гепатоцитах, при этом они становятся эозинофильными, сморщиваются, пикнотизируются с образованием апоптотических телец. Одной из гистологических форм апоптоза гепатоцитов считаются тельца Каунсильмена при вирусном гепатите В. Апоптотические изменения наиболее типичны для вирусных гепатитов. *Некрозу*, как правило, подвергаются целые группы клеток. В зависимости от повреждающего фактора и морфогенеза изменений в печени некроз может быть *коагуляционным* (ишемия, острое токсическое повреждение) или *колликвационным* (активное воспаление → баллонная (гидропическая) дистрофия → осмотический лизис). Коагуляционные некрозы чаще всего возникают вокруг центральной вены и называются *центролобулярными*. Колликвационные некрозы могут быть *ступенчатыми* (на границе портальных трактов и дольки) и *мостовидными* (соединяют портальные тракты и центральные вены) — порто-центральные, центр-центральные, порто-портальные. Если некроз захватывает целую дольку, говорят о *субмассивном* некрозе, некроз нескольких долек называется *массивным*. Ступенчатый некроз и мостовидные некрозы — типичное морфологическое проявление большинства гепатитов. Центролобулярные, субмассивные и массивные некрозы, выявляемые при токсической дистрофии печени фульминантных гепатитах, обуславливают развитие острой печеночной недостаточности. Порто-центральные мостовидные некрозы могут привести к возникновению порто-центральных фиброзных септ, а они, в свою очередь, — к портальному циррозу печени. Субмассивные и массивные некрозы также могут закончиться формированием цирроза, однако такой цирроз будет называться *постнекротическим*.

Фиброз печени — это избыточное накопление молекул внеклеточного матрикса (в частности, коллагена) в ткани. *Фиброз является отличительной морфологической чертой хронических болезней печени, представляет собой малообратимые изменения и прогрессирует*

в цирроз. В нормальной печени на внеклеточный матрикс приходится не более 3 % относительной площади на разрезе, и его локализация ограничена портальными трактами, стенками синусоид и зоной вокруг адвентиции центральных вен. В норме внеклеточный матрикс синтезируется фибробластами портальных трактов и фибробластами, расположенными вокруг центральных вен, а также клетками Ито, расположенными в пространстве Диссе. При фиброзе содержание внеклеточного матрикса возрастает более чем в 6 раз, появляются соединительнотканые септы.

По расположению избыточного экстрацеллюлярного матрикса в печени выделяют различные варианты фиброза: фиброз портального тракта, фиброз вокруг центральной вены, перисинусоидальный фиброз, септальный фиброз (порто-центральный, центрально-центральный, порто-портальный).

Фиброз вокруг центральной вены является уникальным феноменом для алкогольной болезни печени, так как больше не встречается ни при каком другом заболевании. Порто-центральный септальный фиброз развивается на основе перисинусоидального фиброза и является ключевым моментом при прогрессировании в портальный цирроз.

Возникновение перисинусоидального фиброза связано с активацией клеток Ито и их трансформацией в миофибробласты. В норме эти клетки запасают ретинол (витамин А) и синтезируют компоненты прерывистой базальной мембраны синусоид, в первую очередь — коллаген IV. В условиях либо хронической гипоксии, либо хронического воспаления они активируются, начинают пролиферировать и активно синтезировать компоненты внеклеточного матрикса. При этом изменяется не только количество коллагена, но и его спектр. Так, наряду с сетчатым коллагеном IV типа, звездчатые клетки начинают синтезировать фибриллярные про- коллагены I и III — компоненты обычной рубцовой ткани. Происходит «капилляризация синусоида» —

исчезает прерывистость его базальной мембраны, формируется капилляр с толстой стенкой. Это приводит к прямому сбросу крови (шунтированию) из портального тракта в центральную вену и развитию ишемических повреждений, прилежащих гепатоцитов, что замыкает патологический круг.

Опухоли. Чаще всего в печени встречается вторичное (метастатическое) поражение, источником которого, прежде всего, являются злокачественные опухоли толстого кишечника, легких, молочной железы. Среди первичных злокачественных новообразований преобладают гепатоцеллюлярный и холангиоцеллюлярный рак. Хронические вирусные гепатиты и цирроз являются факторами риска для развития гепатоцеллюлярной карциномы.

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ПЕЧЕНИ

Желтуха— окрашивание кожи, слизистых оболочек и склер в желтый цвет, обусловленное отложением билирубина. Нормальный уровень общего билирубина в крови — до 21,5 мкмоль/л. Не всякая гипербилирубинемия сопровождается желтухой. Самое раннее проявление желтухи — пожелтение склер — возникает при уровне общего билирубина в крови более 34 мкмоль/л, пожелтение кожи — более 51 мкмоль/л. Таким образом, гипербилирубинемия ниже 34 мкмоль/л не будет сопровождаться желтухой.

Обмен билирубина. Основная часть билирубина (80–85 %) образуется из гемоглобина и лишь небольшая часть — из других гемсодержащих белков. Билирубин представляет собой конечный продукт распада гема. Под действием фермента гемоксигеназы гем распадается до железа и промежуточного продукта биливердина, который под действием биливердинредуктазы превращается в билирубин. Эти

процессы осуществляются главным образом в клетках системы мононуклеарных фагоцитов. Из-за наличия внутренних водородных связей образованный билирубин (неконъюгированный, «непрямой») нерастворим в воде. Он транспортируется в плазме в виде соединения с альбумином и не может проходить через гломерулярную мембрану почек. Затем происходит поглощение билирубина печенью, вероятно, с участием активного транспорта, но без одновременного поглощения, связанного с ним альбумина плазмы. Билирубин концентрируется в гепатоцитах, где соединяется с глюкуроновой кислотой, в результате чего образуется конъюгированный («прямой») билирубин, который водорастворим. Затем происходит его секрция в желчные капилляры наряду с другими составными частями желчи. В кишечнике под действием бактериальной флоры происходит деконъюгация пигмента и восстановление его до различных соединений, называемых стеркобилиногенами. Большая их часть выделяется с калом, придавая стулу коричневый цвет; около 20 % абсорбируется в кишечнике и повторно экскретируется с желчью, а небольшая часть выделяется с мочой, придавая ей соломенно-желтый цвет. В норме 75 % общего билирубина плазмы крови составляет «непрямой» билирубин.

Возникновение желтухи сводится к нескольким механизмам:

- избыточное образование билирубина;
- снижение его захвата и переноса в гепатоциты;
- нарушение его конъюгации;
- снижение его экскреции гепатоцитами;
- снижение его экскреции вследствие обструкции внутри- или внепеченочных желчных путей.

В результате первых трех механизмов развивается неконъюгированная гипербилирубинемия, остальных двух — конъюгированная гипербилирубинемия. Гипербилирубинемия называется

неконъюгированной, если «непрямой» билирубин составляет более 85 %

от общего, а *конъюгированной* — если «прямой» билирубин составляет более 50 % от общего. «Прямой» и «непрямой» билирубины кардинально отличаются друг от друга по своим свойствам и влиянию на организм. Неконъюгированный билирубин нерастворим в воде, растворим в жирах, не выводится с мочой даже при высокой концентрации в крови, высоко токсичен, может проникать в ткани, в том числе в мозг (обуславливая развитие ядерной желтухи). Конъюгированный билирубин растворим в воде, выводится с мочой и желчью, нетоксичен.

Неконъюгированная гипербилирубинемия развивается при следующих состояниях и заболеваниях: гемолитические анемии; снижение функции печени (фулминантные гепатиты, острые гепатозы, цирроз); наследственные синдромы (Жильбера, Криглера–Найара). Конъюгированная гипербилирубинемия имеет место при следующих состояниях и заболеваниях: повреждение гепатоцитов (большинство гепатитов); воспаление внутрипеченочных желчных протоков (первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит); обструкция внепеченочных желчных ходов (конкременты, опухоли, атрезия); наследственные синдромы (Дабина–Джонсона, Ротора).

В зависимости от причин выделяют 3 типа желтухи:

- надпеченочную (гемолитическую) — при гемолизе эритроцитов;
- печеночную (паренхиматозную) — при заболеваниях печени;
- подпеченочную (механическую) — при нарушениях оттока желчи.

Гемолитическая желтуха всегда неконъюгированная, также как механическая всегда конъюгированная. Однако при поражении самой печени может наблюдаться как неконъюгированная, так и конъюгированная желтуха. При большинстве гепатитов, которые не сопровождаются печеночной недостаточностью, может формироваться внутрипеченочный холестаз, приводящий к развитию конъюгированной желтухи. При заболеваниях печени, сопровождающихся печеночной недостаточностью (острые гепатозы, фулминантные гепатиты,

циррозы), вследствие неадекватности конъюгации билирубина развивается неконъюгированная желтуха.

Холестаза— нарушение выведения желчи, приводящее к появлению в кровяных компонентах желчи (конъюгированный билирубин, холестерин, желчные кислоты). Клинически проявляется конъюгированной гипербилирубинемией с или без желтухи, кожным зудом из-за отложения в коже желчных кислот, появлением на коже ксантом (локальное отложение холестерина), темным цветом мочи и бесцветным стулом. Лабораторно отмечается повышение уровня щелочной фосфатазы и γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП).

Холестаза может быть, как внутри-, так и внепеченочной. **Внутрипеченочный** холестаза связан либо с воспалением и/или обструкцией внутрипеченочных желчных протоков (первичный билиарный цирроз и первичный склерозирующий холангит), либо с нарушением выведения желчи из гепатоцита (большинство гепатитов, а также наследственные нарушения транспортировки билирубина — синдромы Дабина–Джонсона и Ротора). Внутрипеченочный холестаза в зависимости от уровня повреждения может быть классифицирован на внутريدольковый (печеночно- канальцевый) и междольковый (протоковый). **Внепеченочный** холестаза обусловлен обструкцией внепеченочных желчных протоков и наблюдается при желчнокаменной болезни, опухолях ворот печени, фатерова соска или головки поджелудочной железы, панкреатитах с увеличением головки железы, врожденной атрезии желчевыводящих путей.

Морфологически при холестазе отмечаются расширенные желчные капилляры, заполненные желчью (желчные тромбы), отложение желчных пигментов в гепатоцитах и клетках Купфера, пролиферация желчных протоков, «озера» желчи. При длительном холестазе возникает фиброз портальных трактов, который в дальнейшем прогрессирует в **билиарный цирроз**.

Печеночная недостаточность. Развивается либо в результате прогрессирования хронических заболеваний печени, либо вследствие острых и массивных некрозов гепатоцитов (например, при токсических повреждениях печени или фульминантной форме вирусного гепатита). Причиной печеночной недостаточности могут служить также поражения печени без явных некрозов. К таким состояниям относят повреждения гепатоцитов, которые характеризуются метаболическими нарушениями в них, например, острый гепатоз беременных, токсическое действие тетрациклинов. Важно отметить, что печеночная недостаточность наблюдается при выпадении 80–90 % функции печени. Нередко пусковыми моментами декомпенсации печени может быть тяжелая сопутствующая патология (например, инфекции, сердечно-сосудистая недостаточность, желудочно-кишечные кровотечения), а также хирургическое вмешательство.

Вне зависимости от причины, вызвавшей печеночную недостаточность, клинические проявления у различных пациентов схожи и однотипны. *Желтуха* относится к наиболее частым признакам. Нарушение синтеза альбумина приводит к развитию *гипоальбуминемии*, и как следствие, к развитию периферических отеков. Из-за нарушения процессов разрушения эстрогенов развивается гиперэстрогемия, с которой связывают появление ладонной эритемы (отражение местной вазодилатации) и сосудистых «звездочек» (ангиомы с центрально расположенной, дилатированной артериолой, от которой радиально отходят мелкие сосуды). У мужчин гиперэстрогемия приводит к развитию гипогонадизма и гинекомастии. У больных с печеночной недостаточностью развивается *коагулопатия*, вследствие нарушения синтеза факторов свертывания крови, и как результат — геморрагический синдром. Острая печеночная недостаточность проявляется, как правило, желтухой и энцефалопатией, без таких характерных стигм хронической недостаточности как, например, гинекомастия или сосудистые

«звездочки». Особого внимания заслуживают такие проявления печеночной недостаточности, как печеночная энцефалопатия и гепаторенальный синдром, которые нередко являются причиной летального исхода.

Печеночная энцефалопатия представляет собой опасное осложнение при острой или хронической печеночной недостаточности. У пациентов появляется целый спектр нейропсихических расстройств, начиная от тонких поведенческих отклонений, гиперрефлексии, судорог, заканчивая комой и смертью. Наиболее характерным неврологическим признаком является «хлопающий» тремор (астериксис). Он связан с нарушением поступления афферентных импульсов от суставов и других частей опорно-двигательной системы в ретикулярную формацию ствола мозга, что приводит к неспособности удерживать позу.

Развитие энцефалопатии связывают с несколькими основными факторами:

- снижение функции гепатоцитов с нарушением обезвреживания «токсических» метаболитов (например, аммиака) и/или образованием ложных нейротрансмиттеров, которые воздействуют на головной мозг (этот механизм развивается при острых гепатитах и гепатозах);

- портосистемное шунтирование крови (этот механизм развивается при наличии portoкавальных шунтов, например, врожденных);

- комбинация двух указанных механизмов (как правило, имеет место при циррозах печени).

Микроскопически в головном мозге выявляется отек и пролиферация астроцитов. Повреждения нейронов на начальных этапах минимальны. При длительном течении заболевания изменения могут стать необратимыми, развивается хроническая гепатоцеребральная дегенерация — кроме изменения астроцитов, имеет место истончение коры головного мозга с уменьшением числа нейронов в коре, базальных ганглиях

и мозжечке.

Гепаторенальный синдром. Наблюдается при тяжелых повреждениях печени и характеризуется развитием почечной недостаточности при отсутствии первичного поражения самих почек. Такое определение исключает случаи одновременного поражения печени и почек, например, при отравлении тетрахлоридом углерода, некоторыми микотоксинами или медью при болезни Вильсона–Коновалова. Также исключаются случаи развития некротического нефроза в результате сосудистого коллапса на фоне прогрессирующей печеночной недостаточности. Однозначная причина и механизм гепаторенального синдрома не установлены. Определяющую роль в его развитии отводят сосудистым нарушениям в виде вазодилатации в органах, кровоснабжающихся из чревного ствола, и вазоконстрикции в почках, что приводит к резкому снижению почечного кровотока, особенно в области коры. Для этого состояния характерно снижение клубочковой фильтрации при сохраненной функции канальцев. Предвестником этого синдрома, как правило, является олигурия, ассоциированная с азотемией и повышением уровня креатинина крови. Способность к концентрации мочи сохраняется, при этом образуется гиперосмолярная моча с низким содержанием натрия (в отличие от острого некротического нефроза).

Портальная гипертензия. Характеризуется увеличением сопротивления портальному кровотоку вследствие предпеченочных (пресинусоидальных), внутрипеченочных и постпеченочных (постсинусоидальных) причин. Предпеченочный блок развивается при патологии сосудов системы воротной вены (например, атрезия, тромбоз, сдавление), постпеченочный — при патологии печеночных вен (например, болезнь и синдром Бадда–Киари). Однако, наиболее частой причиной портальной гипертензии являются внутрипеченочные факторы. В первую очередь к ним относится цирроз, реже — стеатоз, шистосомоз, гранулематозные заболевания (например, милиарный туберкулез).

Механизм развития портальной гипертензии при циррозе сложен. Суть его заключается в увеличении сосудистого сопротивления кровотоку в воротной вене. Происходит это за счет механического нарушения архитектоники печени — капилляризация синусоидов, коллагенизация пространств Диссе, сдавление центральных вен перивенулярной фиброзной тканью, разрастание узлов-регенератов. Внутрипеченочное увеличение сопротивления кровотоку может носить также динамический характер — миофибробласты расслабляются, а эндотелиальные клетки синусоидов и клетки Ито содержат сократительные белки, которые обуславливают «спазм». Кроме этого, повышению давления в системе воротной вены при циррозе способствуют артериовенозные анастомозы между ветвями печеночной артерии и воротной вены в фиброзных септах, приводящие к дополнительному притоку крови в портальную систему. Снижение портального давления происходит за счет развития портокавальных анастомозов, которые позволяют крови возвращаться в кровеносное русло, минуя печень. Происходит это благодаря особенностям строения вен портальной системы — они не имеют клапанов и венозный ток крови может изменять свое направление в зависимости от разности давлений. Однако, несмотря на снижение портального давления за счет коллатералей, портальная гипертензия поддерживается благодаря увеличению кровотока в системе воротной вены из-за развития гипердинамического типа кровообращения, характеризующегося генерализованной вазодилатацией и увеличением сердечного выброса.

Основными клиническими проявлениями портальной гипертензии являются асцит, спленомегалия, портокавальные анастомозы, спонтанный бактериальный перитонит и печеночная энцефалопатия.

Асцит. Это избыточное скопление жидкости (транссудата) в брюшной полости. В состав жидкости входит белок (до 3г/л, преимущественно альбумин), а также глюкоза, натрий, калий в тех же концентрациях, что и в крови. Помимо этого, в жидкости могут встречаться

слущенные мезотелиальные клетки и мононуклеарные лейкоциты. Появление в асцитической жидкости нейтрофилов указывает на присоединение вторичной инфекции и развитие асцит-перитонита. В механизме развития асцита принимают участие много факторов и до сих пор не существует единого мнения в этом вопросе. Снижение венозного оттока в печени при портальной гипертензии усиливает лимфопродукцию (в норме она составляет 800–1000 мл/сут., у больных циррозом может достигать 20 л/сут.). Гипоальбуминемия, как результат нарушенной функции печени, снижает онкотическое давление плазмы крови, что способствует выходу жидкости за пределы сосудистого русла. Снижение почечной перфузии при портальной гипертензии активизирует ренин-ангиотензиновый механизм в виде гиперсекреции альдостерона. Генерализованная вазодилатация приводит к последовательной активации симпатической импульсации, что стимулирует освобождение в почках ренина и секрецию антидиуретического гормона гипофизом. Другим следствием симпатического гипертонуса служит нарушение перфузии почек, а в части случаев — и падение выработки ими простагландинов. Это влечет за собой снижение клубочковой фильтрации с задержкой натрия и воды. Нельзя забывать, что асцит может приводить к значительному повышению внутрибрюшного давления. Это увеличивает вероятность разрыва варикозно расширенных вен и развития кровотечения.

Спленомегалия. Развивается как результат длительного венозного застоя, проявляется увеличением размеров и массы селезенки (более 1000 г), а также сопровождается усилением активности ретикулоэндотелиальной системы. Последнее ведет к активному распаду менее стойких форменных элементов крови — лейкоцитов и тромбоцитов. Явления гиперспленизма в некоторой степени компенсируются гиперфункцией костного мозга. Важно отметить, что не существует четкой зависимости между степенью спленомегалии и выраженностью портальной гипертензии.

Портокавальные анастомозы. Основные из них — это анастомозы в

области кардиального отдела желудка и нижней трети пищевода (развивается варикозное расширение вен подслизистого слоя нижнего отдела пищевода и дна желудка); в нижней части прямой кишки (развивается варикозное расширение ректальных вен, клинически нередко проявляется геморроем); в пупочной области передней брюшной стенки (с развитием «головы медузы»). Коллатерали могут формироваться также в круглой и серповидной связках печени, в спайках, послеоперационных рубцах, вокруг энтеро- и колостомы. Описано развитие коллатералей к легочным венам. При длительно существующей портальной гипертензии развиваются не только расширения крупных вен, но и застойные изменения в слизистой на уровне микроциркуляторного русла (портальная гастро-, еюно- и колонопатия). Наибольшее клиническое значение имеет варикозное расширение вен пищевода и желудка, которое развивается у большинства больных циррозом (около 65 % случаев), является наиболее частой причиной кровотечений и в половине из них приводит к летальному исходу.

Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) является важным осложнением у пациентов с циррозом и асцитом, развивающимся из-за транслокации кишечной микрофлоры в системный кровоток с вторичным инфицированием асцитической жидкости. Клинически у пациентов с СБП на фоне асцита появляется боль в животе и/или другие признаки инфекционного процесса, такие как лихорадка или лейкоцитоз. Важно, что в 20 % случаев СБП протекает бессимптомно. Без соответствующей терапии смертность при СБП достигает 80 %. Даже при адекватном лечении и успешной элиминации инфекционного агента эпизод СБП ассоциируется с 70%-ным риском смерти в течение одного года.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ОСНОВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

Все болезни печени подразделяются на несколько групп в зависимости от преобладания тех или иных общепатологических процессов: гепатозы, гепатиты, циррозы, обструктивные заболевания билиарного тракта, опухоли. Помимо этого, заболевания печени нередко группируют в зависимости от причин, выделяя, в частности, токсические поражения, метаболические заболевания, болезни печени, связанные с циркуляторными расстройствами.

Гепатозы— группа заболеваний печени, характеризующихся *нарушением обмена веществ в гепатоцитах*, с развитием *дистрофических* и/или *некротических* изменений на фоне слабо выраженной мезенхимально-клеточной реакции или без нее.

Выделяют врожденные (наследственные) и приобретенные гепатозы. Группу наследственных составляют т. н. обменные заболевания печени. Они возникают в связи с нарушением обмена белков и аминокислот (цистиноз), жиров (наследственные липидозы), углеводов (гликогенозы), пигментов (синдром Жильбера, порфирия), минералов (гемохроматоз, болезнь Вильсона–Коновалова). Многие из наследственных гепатозов являются болезнями накопления и заканчиваются развитием цирроза печени. Приобретенные гепатозы развиваются при воздействии на печень токсичных веществ (алкоголь, лекарственные препараты, микотоксины, фосфор, мышьяк); при эндокринных нарушениях (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы); при неправильном питании; при гипоксии (заболевания легких, сердечно-сосудистая недостаточность). По течению они бывают острые и хронические.

Острый гепатоз (*острая токсическая дистрофия печени, прогрессирующий массивный некроз печени*). Характеризуется развитием

острой печеночной недостаточности. Развивается при тяжелых токсических отравлениях (алкоголем и его суррогатами, несъедобными грибами, лекарственными препаратами, мышьяком, инсектицидами и т. д.), а также при токсикозе беременных, сепсисе. Характеризуется возникновением централобулярных, субмассивных, массивных некрозов и развитием печеночной недостаточности. Выделяют две стадии заболевания. В стадии желтой дистрофии печень значительно увеличена, дряблая, желтая, капсула ее морщинистая. Микроскопически — централобулярные некрозы гепатоцитов с образованием жира-белкового детрита, по периферии — жировая дистрофия гепатоцитов. Стадия красной дистрофии характеризуется резорбцией детрита с оголением ретикулярной стромы, в которой резко выделяются расширенные и переполненные кровью синусоиды, печень приобретает красный цвет.

При острых гепатозах наблюдается высокая летальность, пациенты погибают от острой печеночной недостаточности, гепаторенального синдрома, часто требуется трансплантация печени. В исходе массивных и субмассивных некрозов может развиваться постнекротический цирроз печени.

Жировой гепатоз (*стеатоз, жировая дистрофия печени*). Морфологически различают макро- и микровезикулярный стеатоз. Данные формы жирового гепатоза отличаются причинами и механизмами развития, а также клинико-морфологическими проявлениями.

Возникновение микровезикулярного стеатоза гепатоцитов характеризуется тяжелыми, нередко фатальными, повреждениями печени. В патогенезе этого состояния лежит нарушение процессов β -окисления жиров. Липиды накапливаются в митохондриях гепатоцитов, гистологически при этом в клетках печени выявляются множественные мелкие жировые капли, ядро клеток остается в центре. Подобные изменения характерны для синдрома Рейе, острого гепатоза беременных, а также иногда наблюдаются при алкогольном гепатите. **Синдром Рейе** представляет собой редкое, но угрожающее жизни острое состояние,

возникающее чаще у детей на фоне лечения лихорадки вирусного происхождения (грипп, корь, ветряная оспа) препаратами, содержащими ацетилсалициловую кислоту (аспирин), и характеризующееся микровезикулярным стеатозом печени, острой печеночной недостаточностью и энцефалопатией. Патогенез данного состояния сложен, не до конца изучен и не связан с прямым токсическим действием аспирина на печень, так как дозы препарата, ассоциированные с возникновением синдрома Рейе, обычно слишком малы.

Макровезикулярный стеатоз является наиболее типичным примером *хронического гепатоза*. Наблюдается он при алкогольной болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени, ряде лекарственных повреждений печени, различных нарушениях обмена (общее ожирение, сахарный диабет), гепатите С. Патогенез поражения в основном сводится к нарушению метаболизма липидов и образованию липопротеидов. Макроскопически печень увеличена, дряблая, желтая («гусиная печень»). Микроскопически липиды накапливаются в цитоплазме гепатоцитов в виде крупных капель, смещающих ядро клетки на периферию. При этом, как упоминалось ранее, функция печени практически не изменяется.

Гепатиты — группа заболеваний печени, характеризующихся *преобладанием воспалительных изменений* над дистрофическими и некротическими. Различают первичный (самостоятельная нозологическая единица) и вторичный (развивающийся при других заболеваниях) гепатит. В зависимости от этиологии гепатит бывает: вирусный (гепатотропные вирусы — А, В, С, D, Е, G и негепатотропные вирусы — Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, герпес и др.), аутоиммунный, метаболический (при болезни Вильсона–Коновалова, гемохроматозах), токсический (лекарственный, алкогольный), неалкогольный. По течению выделяют острый (до 6 месяцев) и хронический гепатит.

Чрезвычайно важным методом диагностики гепатитов является биопсия печени, которая позволяет уточнить клинический диагноз,

оценить степень гистологической активности и стадию процесса, определить прогноз заболевания и эффект терапии. Определяющее значение это имеет при хронических гепатитах.

Вирусный гепатит. Среди всех первичных инфекционных поражений печени наиболее часто встречаются вирусные гепатиты, вызванные гепатотропными вирусами (табл. 2). К последним относят вирусы гепатита А, В, С, D, Е, что и определяет наличие различных форм вирусного гепатита, характеризующихся некоторыми клинико-морфологическими особенностями.

Сравнительная характеристика вирусных гепатитов

Критерий характеристики	Гепатит А	Гепатит В	Гепатит С	Гепатит D	Гепатит E
Возбудитель	ВГА (HAV)	ВГВ (HBV)	ВГС (HCV)	ВГD (HDV)	ВГЕ (HEV)
Геном	РНК	ДНК	РНК	РНК	РНК
Семейство	Пикорна-вирусы	Гепадна- вирусы	Флавии пести- вирусы	Вироид	Калици- вирусы
Путь передачи	Фекально- оральный	Парентерал ьный, половой, внутриутро бный	Парентера льный, половой, внутриутр обный	Паренте ральный	Фекально- оральный
Инкубационный пе- риод	2–4 недели	1–4 месяца	7–8 недель	Как для ВГВ	4–5 недель
Частота хронизации	Никогда	10 %	□ 80 %	5 % (коин- фекция); ≤ 70 % при суперифек- ции	Никогда
Лабораторная диагностика	Анти-ВГА IgM	HBsAg, анти- HBcIgM, ВГВ-ДНК	Анти- ВГС IgM, IgG, ВГС- РНК	Анти- ВГD IgM, IgG, ВГD- РНК	Анти-ВГЕ IgM, ВГЕ-РНК

Вирусные гепатиты А и Е передаются фекально-оральным путем,

протекают только в острых формах и заканчиваются выздоровлением. Однако гепатит Е у беременных женщин в 7–40 % случаев может вызвать летальный исход. Гепатит D отличается тем, что его вызывает дефектный РНК-вирус и для его репродукции необходим HBsAg. Поэтому этот гепатит развивается только у больных гепатитом В и может протекать в виде коинфекции (остро, при одновременном заражении двумя вирусами) или суперинфекции (когда на фоне носительства гепатита В происходит заражение гепатитом D).

Острые гепатиты, как правило, протекают в четыре фазы:

- инкубационный период;
- преджелтушный (продромальный) период с неспецифическими симптомами;
- желтушный период с развернутыми клиническими проявлениями;
- период реконвалесценции.

Существует несколько *клинико-морфологических форм* гепатитов: циклическая *желтушная* (классическое проявление гепатита А), *безжелтушная, молниеносная (фульминантная), холестатическая и хроническая*. Нередко острые гепатиты В и С, протекающие в виде безжелтушной формы, приводят к развитию вирусоносительства или хронического гепатита. Молниеносная форма встречается у небольшой части больных гепатитами А, В, Е и характеризуется развитием острой печеночной недостаточности в результате массивных некрозов печени. Необходимо также подчеркнуть, что хронические гепатиты В и С могут приводить к развитию циррозов, а также значительно повышают риск развития гепатоцеллюлярного рака печени.

В основе всех форм вирусного гепатита лежат *общие морфологические изменения*. Характерно диффузное вовлечение гепатоцитов с более выраженными изменениями в центролобулярных зонах. Некрозу подвергаются отдельные клетки или группы клеток, по распространенности он может быть ступенчатым, центролобулярным,

перипортальным, мостовидным, субмассивным и массивным. В гепатоцитах развивается преимущественно гидропическая и баллонная дистрофия. Жировая дистрофия развивается редко, за исключением гепатита С, для которого характерен макровезикулярный стеатоз. Часть печеночных клеток подвергается апоптозу с образованием телец Каунсильмена (чаще при гепатите В). Дистрофические и некротические изменения гепатоцитов, а также возникающие при этом регенераторные изменения приводят к нарушению балочной структуры печеночной дольки. Для вирусного гепатита В характерны особые изменения клеток: «матово-стекловидные» гепатоциты (крупные, с эозинофильной, зернистой цитоплазмой за счет большого количества в них HBsAg) и «песочные ядра» (хроматин по периферии, центр ядра просветлен с мелкогранулярными включениями за счет HBcAg). Некротические и дистрофические изменения сопровождаются воспалительной инфильтрацией, преимущественно лимфогистиоцитарной, наиболее выраженной в портальных трактах. Клетки Купфера подвергаются гипертрофии и гиперплазии, нередко содержат много липофусцина. При *холестатической форме* преобладают морфологические признаки холестаза. *Фульминантная форма* гепатита характеризуется развитием субмассивных и массивных некрозов гепатоцитов с развитием острой печеночной недостаточности. Исход в данном случае может быть фатальным для больного, либо возникает постнекротический цирроз печени.

Исходы. Для острых гепатитов наиболее характерно излечение, также может наблюдаться фульминантное течение, приводящее к развитию острой печеночной недостаточности; кроме того, для гепатитов В и С возможна хронизация.

Под **хроническим гепатитом (ХГ)** понимают воспалительные изменения печени различной этиологии продолжительностью 6 и более месяцев с характерными клиническими, биохимическими, серологическими признаками, подтвержденными морфологическими данными

(воспалительная инфильтрация, некроз, фиброз). Этиологически выделяют вирусный, аутоиммунный, лекарственный, наследственный и криптогенный гепатит.

Для патоморфологической характеристики хронических гепатитов вне зависимости от их этиологии используют полуколичественную оценку по двум критериям — степень активности и стадия процесса. Выделяют четыре степени активности ХГ (минимальная, слабая, средняя и тяжелая) в зависимости от выраженности трех признаков — дистрофии и центролобулярных некрозов, перипортальных некрозов и распространенности воспалительного инфильтрата. Стадия ХГ определяется выраженностью фиброза, который распределен на 4 качественных уровня от малозаметного (стадия 1) до предцирротического (стадия 4).

Хронические вирусные гепатиты. Хроническое течение характерно для вирусных гепатитов В, С и D. Гистологически определяется широкий спектр изменений (дистрофические и некротические изменения, воспалительная инфильтрация, фиброз) различной степени выраженности. В биопсийном материале возможно выявление характерных клеточных и тканевых изменений, т. н. «непрямых маркеров». При гепатите В к ним относятся «матово-стекловидные» гепатоциты, «песочные ядра» и тельца Каунсильмена; при гепатите С — сочетание макровезикулярной жировой дистрофии гепатоцитов с гидропической, лимфоцитарная инфильтрация портальных трактов с формированием лимфоидных фолликулов, повреждение желчных протоков.

Хронические вирусные гепатиты самопроизвольно не излечиваются, наиболее вероятным исходом является формирование **крупноузлового цирроза** печени, также у больных с вирусным хроническим гепатитом высокий риск возникновения гепатоцеллюлярного рака.

Аутоиммунный гепатит — хроническое заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся прогрессирующим перипортальным или более обширным воспалением и протекающее со значительной гипергаммаглобулинемией и появлением в сыворотке широкого спектра аутоантител. В зависимости от определяемых аутоантител выделяют три типа заболевания: *1 тип* — антиядерные антитела (ANA) и антитела к гладкой мускулатуре (SMA), антиактиновые антитела; *2 тип* — антитела к печеночным/почечным микросомам 1 типа (LKM-1); *3 тип* — антитела к печеночному антигену (SLA) в отсутствие ANA, SMA, LKM-1. Однако в сыворотке крови могут выявляться и другие аутоантитела. Патогенез заключается в нарушении процессов иммунорегуляции, что приводит к деструкции ткани печени, наиболее вероятно по механизму Т-клеточной цитотоксичности. Отличительные черты этого заболевания: болеют преимущественно женщины (70 %), связь с антигенами главного комплекса гистосовместимости (HLA-A1, -B8, DR3 и др.), отсутствие серологических маркеров вирусных гепатитов, гипергаммаглобулинемия, высокий титр аутоантител в сыворотке крови, наличие других аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, язвенный колит и др.), ответ на кортикостероидную и иммуносупрессивную терапию. Гистологические патогномоничные признаки этой формы гепатита отсутствуют, степень его выраженности различна — от умеренно выраженного воспаления до фулминантного течения с массивными некрозами. Однако чаще выявляется морфологическая картина хронического перипортального гепатита со ступенчатыми некрозами, характерной особенностью которого является воспалительная инфильтрация с преобладанием плазматических клеток.

Цирроз представляет собой диффузный процесс, характеризующийся наличием фиброзных септ и узлов-регенератов с регенерирующими гепатоцитами, как следствие, приводящий к структурной трансформации нормальной архитектуры печени. Цирроз

является терминальной стадией многих заболеваний печени. По этиологии он бывает наследственный и приобретенный. Среди приобретенного цирроза выделяют алкогольный, вирусный (гепатит В и С), билиарный, лекарственный, застойный (дисциркуляторный), обменно-алиментарный, криптогенный. К наследственному относят цирроз при гемохроматозе, болезни Вильсона–Коновалова и др.

Циррозу, как указывалось ранее, предшествует фиброз. Однако помимо избыточного разрастания соединительной ткани в ответ на повреждение гепатоцитов происходят процессы их пролиферации и регенерации. Вследствие этого образуются узлы-регенераты (ложные долики), которые отличаются от истинной долики отсутствием центральной вены и нарушением балочного строения. Со временем в результате диффузного фиброза и избыточной регенерации гепатоцитов нарушается архитектоника печени и развивается цирроз. Таким образом, морфогенез цирроза можно представить схематично следующим образом: дистрофия, некробиоз и некроз гепатоцитов → извращенная регенерация с образованием узлов-регенератов + фиброз → структурная перестройка в виде образования ложных долек и склероза внутripеченочных сосудов → деформация органа, при этом печень уменьшена, уплотнена, поверхность ее бугристая.

В зависимости от размеров узлов-регенератов цирроз может быть мелкоузловой (до 3 мм), крупноузловой (более 3 мм) и смешанный.

В зависимости от морфогенеза цирроза различают постнекротический, портальный, билиарный и смешанный цирроз. **Постнекротический цирроз** развивается *быстро*, в результате *массивных некрозов гепатоцитов*, что может наблюдаться при гепатитах (чаще фульминантный вирусный гепатит) и токсическом повреждении печени. В участках некроза строма долек коллабируется, портальные триады и центральная вена сближаются, разрастается соединительная ткань. Макроскопически печень уменьшена, плотная, крупнобугристая.

Микроскопически узлы- регенераты окружены *широкими фиброзными септами* с лимфомакрофагальной инфильтрацией и пролиферацией желчных протоков, наблюдается сближение триад (более трех в одном поле зрения), гидropическая (баллонная) дистрофия гепатоцитов. Для этой формы цирроза характерна ранняя печеночная недостаточность и поздняя портальная гипертензия. **Портальный цирроз** развивается *медленно*, с образованием *порто- центральных септ* и *мелких ложных долек*, в исходе алкогольного или хронического вирусного (чаще вирус гепатита С) гепатита, жирового гепатоза, хронического венозного застоя в печени. Макроскопически печень уменьшена, плотная, мелкозернистая, при холестазах зеленоватого цвета. Микроскопически узлы-регенераты мелкие, *фиброзные септы узкие* с воспалительной инфильтрацией и пролиферацией желчных протоков, жировая и баллонная дистрофия гепатоцитов. Для данной формы цирроза характерны ранние признаки портальной гипертензии и позднее развитие печеночной недостаточности. **Билиарный цирроз** развивается при обструктивных заболеваниях билиарного тракта, на фоне холестаза (его основные морфологические признаки будут описаны далее). **Смешанный цирроз** обладает признаками как постнекротического, так и портального цирроза. Формирование его в одних случаях связано с присоединением массивных некрозов печени (чаще дисциркуляторного генеза) к изменениям, свойственным портальному циррозу, в других — с наслоением мезенхимально-клеточной реакции на очагово-некротические изменения, характерные для постнекротического цирроза, что ведет к образованию септ и «дроблению» долек.

К *осложнениям цирроза* относят печеночную недостаточность, печеночную энцефалопатию, синдром портальной гипертензии, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, асцит-перитонит, тромбоз воротной вены, гепатоцеллюлярную карциному.

ОБСТРУКТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ БИЛИАРНОГО ТРАКТА

Характерным признаком для всех заболеваний печени из этой группы является *синдром холестаза*, клинико-морфологические проявления которого были рассмотрены ранее. Поражаться могут как внутри-, так и внепеченочные сегменты билиарного тракта.

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) — это хроническое, прогрессирующее, часто летальное заболевание, характеризующееся негнойной деструкцией внутрипеченочных желчных протоков, воспалительной инфильтрацией портальных трактов, фиброзом с возможным исходом в цирроз и печеночную недостаточность. Заболевание чаще развивается у женщин (90 %), пик приходится на возраст 40–50 лет и имеет аутоиммунную природу — у 90–95 % пациентов выявляются антимитохондриальные антитела, довольно часто обнаруживается ассоциация с другими аутоиммунными болезнями, установлена семейная предрасположенность и повышенная частота обнаружения антигенов II класса главного комплекса гистологической совместимости, особенно HLA-DRw8. *Морфология:* негнойная деструкция мелких и средних внутрипеченочных желчных протоков (холангит) с различной степенью выраженности дуктальной пролиферации, портальные тракты инфильтрированы лимфоцитами, плазмócитами, макрофагами, могут встречаться эозинофилы и гранулы, некрозы гепатоцитов перипортальной зоны, признаки холестаза, со временем появляются фиброзные септы и развивается цирроз — финальная стадия заболевания.

Вторичный билиарный цирроз. Развивается как результат длительной обструкции внепеченочных желчных протоков, которая может быть при желчнокаменной болезни, стриктурах желчных протоков, раке головки поджелудочной железы или фатерова соска, врожденной атрезии желчных ходов. Развивающийся вначале заболевания холестаз может быть обратим, если ликвидировать

дуктальную обструкцию. В обратном случае длительный холестаз вызывает вторичные воспалительные изменения, которые и приводят к перипортальному фиброзу. Кроме этого, субтотальная обструкция внепеченочных желчных протоков способствует присоединению вторичной бактериальной инфекции с развитием восходящего холангита, который еще больше усугубляет повреждение печени. Основную роль при этом играет кишечная микрофлора — энтерококки и кишечная палочка. Таким образом, *морфологические изменения* представлены выраженным хроническим холестазом (озера желчи), нейтрофильной инфильтрацией вокруг желчных протоков, а также отеком с последующим фиброзом портальных трактов, что в итоге приводит к развитию цирроза.

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) — хроническое, прогрессирующее заболевание, характеризующееся воспалением, фиброзом, облитерацией и сегментарной дилатацией внутри- и внепеченочных желчных протоков. Заболеванием чаще страдают мужчины (70 %), как правило, в возрасте 30–40 лет. В основе ПСХ лежит аутоиммунное повреждение. Установлена ассоциация этого заболевания с неспецифическим язвенным колитом (примерно в 70 % случаев). Для подтверждения диагноза ПСХ используется ретроградная холангиопанкреатография, при которой выявляется типичная рентгенологическая картина — четкообразные изменения желчных протоков — участки сужений (стриктур) чередуются с нормальными протоками или мешотчатыми дилатациями. *Морфология:* перидуктальный фиброз (луковичный) портальных трактов с их сегментарным стенозом и умеренно выраженной лимфоцитарной инфильтрацией, картина хронического холестаза, появление фиброзных септ с последующим развитием цирроза.

ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ

В печени *метастатические опухоли* встречаются чаще, чем первичные (20 : 1). Более $\frac{1}{3}$ опухолей самой разной локализации поражает печень гематогенным путем. Первичные опухоли печени могут быть доброкачественными и злокачественными. Среди *доброкачественных опухолей* чаще всего встречается *гемангиома* (как правило, кавернозная) и *гепатоцеллюлярная (печеночноклеточная) аденома* (четко инкапсулированный узел, гистологически — балочное строение и деление на дольки отсутствует, гепатоциты напоминают нормальные или несколько увеличены в размерах, портальные тракты отсутствуют, артерии и вены хаотично расположены в ткани опухоли). Последняя может развиваться у женщин детородного возраста, принимающих оральные контрацептивы. *Злокачественные опухоли* печени чаще развиваются у мужчин. Среди всех новообразований наиболее часто встречается *гепатоцеллюлярная карцинома* (до 85 %). Важное значение в ее развитии придают таким факторам, как вирусные гепатиты В, С, хронический алкоголизм, циррозы различной этиологии, токсическое действие веществ (например, афлатоксин). Макроскопически опухоль может быть представлена в виде одиночного узла, множественных узлов различного размера или растидиффузно-инфильтративно. Опухолевые массы, как правило, имеют бледно-желтый цвет, нередко с очагами зеленоватого цвета и кровоизлияниями. Гистологически выделяют несколько вариантов карциномы в зависимости от ее строения и степени дифференцировки. Опухолевые гепатоциты могут формировать трабекулярные, псевдогландулярные и солидные структуры. В дифференцированных опухолях может выявляться внутри- и внеклеточная желчь. При некоторых формах рака определяются тельца Мэллори. Стромальный компонент, как правило, слабо выражен. Низкодифференцированные карциномы состоят из анапластических, крупных, гигантских многоядерных клеток. Для гепатоцеллюлярной

карциномы характерно раннее гематогенное метастазирование. В печени также встречается *холангиокарцинома* (до 25 %) — опухоль из клеток эпителия желчных протоков и ангиосаркома (*злокачественная гемангиоэндотелиома печени*) — редкая (2 %), но одна из самых злокачественных опухолей печени, состоящая из веретенообразных клеток, выстилающих просвет внутрипеченочных сосудов. В детском возрасте самой частой (около 40 %) первичной злокачественной опухолью печени является *гепатобластома*. Она состоит из клеток, напоминающих примитивные клетки печеночной паренхимы в сочетании с мезенхимальным компонентом или без него.

ТОКСИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Токсические поражения печени включают острую токсическую дистрофию печени (рассмотрена выше), алкогольную болезнь печени и лекарственные поражения печени.

Алкогольная болезнь печени (АБП) представляет собой совокупность клинических синдромов и патологических изменений в печени, обусловленных алкоголем (этанолом). В патогенезе АБП существует много механизмов: прямое токсическое действие ацетальдегида (метаболит этанола), нарушение функции митохондрий и липидного обмена, повышение клеточного редокс-потенциала, гипоксия и фиброз, а также иммунные реакции. Считается, что АБП развивается при употреблении в течение 10–12 лет 40–80 г алкоголя в сутки для мужчины, 20–30 г алкоголя в сутки для женщины и не зависит от вида спиртного напитка.

Выделяют три формы АБП: стеатоз, гепатит (стеатогепатит), цирроз. Стеатоз развивается у 90–100 % алкоголиков, из них только в 10–35 % наблюдается гепатит и лишь у 8–20 % хронических алкоголиков болезнь заканчивается циррозом. Следует также подчеркнуть, что стеатоз

и гепатит при АБП могут развиваться самостоятельно, не являясь последовательными стадиями.

Стеатоз. Для хронического употребления алкоголя характерен макровезикулярный жировой гепатоз, который вначале имеет преимущественно центрлобулярную локализацию, однако в последующем может поражаться вся долька. Со временем происходит также разрастание фиброзной ткани, больше в области центральной вены, с переходом на прилежащие синусоиды. До развития фиброза и при условии прекращения приема алкоголя стеатоз может быть полностью обратим.

Гепатит. Гепатоциты находятся в состоянии баллонной и жировой дистрофии. Практически обязательное присутствие последней послужило поводом для введения термина «алкогольный стеатогепатит». Степень некроза варьирует от единичных клеток или групп клеток до мостовидных и мультилобулярных некрозов. В цитоплазме гепатоцитов выявляется алкогольный гиалин (тельца Мэллори), который, как упоминалось ранее, является характерным, но неспецифичным для алкогольного поражения печени. Воспалительные изменения выражены в различной степени. Характерна инфильтрация долек нейтрофилами, преимущественно вокруг гепатоцитов, содержащих тельца Мэллори, а также лимфомакрофагальная инфильтрация портальных трактов с переходом на паренхиму дольки. Характерен перивенулярный и перисинусоидальный фиброз, преимущественно вокруг центральных вен; при длительных и повторяющихся алкогольных атаках может преобладать перипортальный фиброз. В некоторых случаях наблюдается холестаза. Также может наблюдаться отложение гемосидерина в гепатоцитах и клетках Купфера, обусловленное повышенным всасыванием железа в кишечнике, высоким содержанием его в некоторых спиртных напитках, гемолизом и портока- вальным шунтированием.

Цирроз. Представляет терминальную и необратимую форму АБП, как правило, развивающуюся постепенно и медленно. Вначале

макроскопически печень большая, темно-желтая, сального вида; со временем она резко уменьшается в размерах, становится коричневой и сморщенной. В редких случаях алкогольный цирроз может развиваться быстро, в течение 1–2 лет. Микроскопически в начальной стадии цирроза фиброзные септы тонкие, преимущественно порто-центральные и порто-портальные; формирование узлов происходит равномерно и относительно медленно, вследствие ингибирующего действия алкоголя на регенерацию гепатоцитов. Как следствие развивается микронодулярный цирроз. В последующем фиброзные септы становятся более широкими и грубоволокнистыми, некоторые узлы-регенераты сливаются между собой, развивается смешанный цирроз. Наблюдается застой желчи, тельца Мэллорина на данном этапе выявляются редко и алкогольный цирроз печени становится похож на циррозы другой этиологии как макроскопически, так и микроскопически.

Лекарственные поражения печени — это разнородная группа клинико-морфологических вариантов повреждения печени, причиной развития которых явилось применение лекарственных средств. При этом следует выделять *гепатотоксичность* — повреждение печени, вызванное лекарствами либо другими химическими агентами, и *побочное действие лекарств* — это вредный, непреднамеренный эффект, развивающийся при приеме адекватных доз препаратов с целью профилактики и лечения. Тяжесть лекарственного повреждения печени может быть различной: от минимальных неспецифических изменений структуры и функции органа до фулминантной печеночной недостаточности, цирроза и рака печени. Медикаменты, вызывающие поражение печени (гепатотоксины), делят на истинные — прямого и опосредованного действия (цитотоксические, холестатические и канцерогенные), а также гепатотоксины идиосинкразии. Клинико-морфологические проявления лекарственных поражений печени весьма многообразны: острый гепатоз (центрлобулярные и массивные некрозы); микровезикулярный стеатоз

(синдром Рейе); стеатогепатит; острый гепатит (гистологическая картина схожа с острым вирусным гепатитом); хронический гепатит (напоминает аутоиммунный гепатит); поражение сосудов (пелиоз — токсическое расширение сосудов и веноокклюзионная болезнь — токсическое повреждение, в первую очередь, центральных вен); холестаз (канальцевый, канальцево- паренхиматозный и внутрипротоковый); реакции гиперчувствительности (некрозы, вовлечение желчных канальцев, эозинофильная инфильтрация, формирование гранулем); опухоли печени.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Метаболические заболевания подразделяются на наследственные и приобретенные. К приобретенным относятся неалкогольная жировая болезнь печени и синдром Рейе (см. выше), к наследственным — гемохроматоз, болезнь Вильсона–Коновалова и дефицит α 1-антитрипсина.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) — это спектр состояний, характеризующихся гистологической картиной, сходной с АБП, и проявляющихся у лиц, не употребляющих алкоголь в количествах, оказывающих повреждающее действие на печень (менее 20–40 г этанола в сутки). В настоящее время выделяют *первичную* (в основе лежит инсулинорезистентность, ассоциирована с метаболическим синдромом при сахарном диабете 2-го типа) и *вторичную* (при приеме некоторых лекарств, синдроме мальабсорбции и др.) НЖБП. Предрасполагающими факторами являются женский пол, ожирение, гиперлипидемия. Ключевые патогенетические механизмы заболевания: инсулинорезистентность, оксидативный стресс и воспаление. Формы НЖБП аналогичны таковым при АБП и включают *стеатоз, стеатогепатит, цирроз*.

Морфологически НЖБП неотличима от алкогольного поражения печени.

Гемохроматоз. *Наследственный* гемохроматоз представляет собой генетическое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением в организме железа, большая часть которого откладывается в печени и поджелудочной железе. Описано несколько генетических вариантов этого заболевания. Большинство из них являются аутосомно-рецессивными, проявляющимися во взрослом возрасте состояниями, вызванными мутациями в HFE-гене. Также существуют приобретенные формы гемохроматоза, связанные со вторичной перегрузкой железом из известных источников. К таковым относятся множественные гемотрансфузии, неэффективный эритропоэз (например, при β -талассемии или сидеробластической анемии), а также повышенное потребление железа (сидероз Банту). Хронические заболевания печени также могут вызывать накопление железа.

В организме здорового взрослого человека содержится 2–6 г железа, 0,5 г хранится в печени, при этом 98 % — в гепатоцитах. При наследственном гемохроматозе железо накапливается в течение жизни человека из-за повышенной абсорбции в кишечнике. Общее накопление железа может превышать 50 г, третья часть которого — в печени. Полная клиническая презентация включает:

- *цирроз печени* (у всех пациентов);
- *сахарный диабет* (75 % пациентов);
- *пигментация кожи* (75 % пациентов).

Морфологические изменения:

– отложения **гемосидерина** в следующих органах (в порядке убывания тяжести): печень, поджелудочная железа, миокард, гипофиз, надпочечник, щитовидная и паращитовидные железы, суставы, кожа;

- **цирроз печени;**
- **фиброз поджелудочной железы.**

Среди пациентов с гемохроматозом преобладают мужчины (5–7 :

1). При этом у мужчин проявления начинаются раньше, частично из-за того, что физиологические потери железа (при менструациях и беременности) у женщин замедляют накопление у них железа. Клиническая манифестация включает гепатомегалию, абдоминальную боль, пигментацию кожи, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет из-за разрушения островкового аппарата поджелудочной железы, нарушение сердечной функции (аритмии, кардиопатия) и атипичный артрит. Классическая клиническая триада (цирроз с гепатомегалией, пигментация кожи и сахарный диабет) может не наблюдаться вплоть до поздних стадий заболевания. Смерть пациентов с гемохроматозом может быть связана с циррозом, гепатоцеллюлярным раком или поражением сердца. Риск развития гепатоцеллюлярного рака в этой группе пациентов превышает общепопуляционный в 200 раз.

Наследственный гемохроматоз может быть диагностирован задолго до формирования необратимых изменений. Обследование включает обнаружение очень высокого уровня сывороточного железа и ферритина, исключение причин для вторичной перегрузки железом, а также биопсию печени. Лечебные мероприятия могут значительно замедлить естественное течение заболевания.

Болезнь Вильсона–Коновалова представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся *нарушением обмена меди* и накоплением токсического количества меди во многих тканях и органах, наиболее важным является *накопление в печени, мозге и глазах*. Генетический дефект — мутация гена *ATP7B*. Описано более 80 вариантов мутации этого гена. Частота встречаемости этих мутаций в общей популяции — 1 : 200, частота возникновения болезни — 1 : 30 000, что намного реже, чем частота возникновения наследственного гемохроматоза.

Лабораторные изменения, характерные для болезни Вильсона–

Коновалова:

- снижение сывороточного церулоплазмина;
- повышение содержание меди в печени;
- повышение содержание меди в крови и моче.

Клинические проявления заболевания могут наступить практически в любом возрасте, однако манифестация ранее 6 лет бывает очень редко. Наиболее часто клиническая картина соответствует острому или хроническому поражению печени. В большинстве случаев первыми признаками болезни являются нейропсихиатрические симптомы: умеренные поведенческие изменения, выраженный психоз или паркинсоноподобный синдром. Наличие кольца Кайзера–Флейшнера (зеленовато-коричневое отложение меди в мембране Десмета — базальная мембрана между «стромой» и эндотелиальным слоем роговицы — по краю роговицы), высокого уровня меди в печени или моче, низкого уровня церулоплазмина с высокой вероятностью указывает на болезнь Вильсона–Коновалова.

Основные морфологические изменения обнаруживаются в печени, при этом они находятся *в широком диапазоне* от относительно минимальных до массивного повреждения. Минимальные изменения включают жировую дистрофию различной степени выраженности с вакуолизированными ядрами и фокальный некроз гепатоцитов. Острый гепатит при болезни Вильсона–Коновалова может напоминать вирусный, также сопровождается жировой дистрофией. Хронический гепатит мало отличим от других хронических гепатитов (вирусных или лекарственных), но также сопровождается жировой дистрофией с вакуолизированными ядрами и наличием телец Мэллори. Массивный некроз печени — редкое проявление болезни Вильсона–Коновалова, которое не имеет никаких отличительных черт от такого же повреждения другой этиологии. Кроме болезни Вильсона–Коновалова накопление меди в печени может наблюдаться *при хронических обструктивных*

болезнях печени. Таким образом, болезнь Вильсона–Коновалова не имеет четких гистологических дифференциально-диагностических признаков, поэтому требуется определение значительного повышения содержания меди либо в печени (более 250 мкг/г сухого веса), либо в моче.

В мозге токсическое повреждение прежде всего локализовано в базальных ганглиях и проявляется атрофией, иногда образованием полостей. Лечебные мероприятия, направленные на связывание избытка меди, могут значительно замедлить естественное течение заболевания.

БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ, СВЯЗАННЫЕ С ЦИРКУЛЯТОРНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Все заболевания, связанные с циркуляторными расстройствами, можно разделить на три группы: расстройства кровообращения в системе печеночной артерии, воротной и печеночной вен.

Печеночная артерия. Развитие ишемических некрозов печени в результате окклюзии главного ствола артерии (при тромбозе, эмболии, травме живота или хирургической перевязке) зависит от ее уровня, возможности формирования коллатералей и индивидуальных различий печеночной васкуляризации. Окклюзия основного ствола печеночной артерии встречается чрезвычайно редко, чаще наблюдаются тромбоз и сдавление ее внутripеченочных ветвей (при узелковом периартериите, септическом тромбэндокардите, опухолях). Морфологически это проявляется очаговыми инфарктами.

Воротная вена. Окклюзия в результате тромбоза или сдавления может развиваться при перитонеальном сепсисе, циррозе печени, панкреатите, послеоперационных и постангиографических осложнениях, у детей при инфекционном тромбозе, вызванном омфалитом. Клинико-морфологические проявления характеризуются синдромом портальной гипертензии с выраженными застойными изменениями в стенке

кишечника, вплоть до развития инфарктов. При тромбозе внутривенных ветвей воротной вены развиваются не ишемические инфаркты, а псевдоинфаркты Зана. Макроскопически они представлены четко отграниченными очагами красно-синего цвета, микроскопически определяются атрофированные гепатоциты и переполненные кровью синусоиды.

Печеночные вены. Тромбоз печеночных вен (*синдром Бадда–Киари*) может развиваться при заболеваниях с дефицитом противосвертывающих факторов, миелопролиферативном синдроме, системной красной волчанке, некоторых карциномах, травме живота, у беременных женщин, при приеме некоторых препаратов (пероральные контрацептивы), в 10 % случаев является идиопатическим. Макроскопически печень увеличена, пурпурно-красная, капсула напряжена. Микроскопически: застойные изменения и некрозы в централобулярных отделах, если тромбоз развивается постепенно — выявляется фиброз, в последующем может развиваться цирроз. *Облитерирующий эндофлебит печеночных вен* (веноокклюзионная болезнь печени, болезнь Киари) — это нетромботическая окклюзия мелких печеночных вен, вызванная разрастанием соединительной ткани и коллагеновых волокон. Поражения печеночных вен большого диаметра при этом не происходит. Заболевание характеризуется появлением застойных изменений в центре печеночной дольки с некрозом гепатоцитов и без такового. Болезнь Киари может прогрессировать с возникновением экстенсивного перивенулярного фиброза и, в конечном счете, цирроза. Причинами могут быть пересадка костного мозга, облучение печени, химиотерапия при лечении опухолей. Особое место среди циркуляторных расстройств, развивающихся в печени, занимают изменения при сердечной недостаточности. Основной причиной повреждения печени при этом является гипоксия. В случаях левожелудочковой недостаточности, а также при шоке различной

этиологии развиваются полнокровие, кровоизлияния и некрозы центрлобулярных отделов долек. При хроническом венозном застое (правожелудочковая недостаточность) определяется венозный застой, кровоизлияния, некроз и атрофия гепатоцитов в центрах долек, по периферии — печеночные клетки гипертрофированы, нередко с жировой дистрофией. В последующем развивается фиброз, преимущественно перивенулярно в центральных отделах долек, а в дальнейшем может формироваться цирроз печени (кардиальный цирроз).

БОЛЕЗНИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Основными патологическими процессами, которые могут развиваться в желчном пузыре, являются камнеобразование, воспаление и опухоли.

Образование камней происходит при нарушении нормального соотношения компонентов желчи при наличии трех факторов. Во-первых, это секрция печенью «литогенной» желчи — перенасыщение ее холестерином (при ожирении, беременности, приеме контрацептивных стероидных препаратов) или уменьшение в ней желчных кислот (при голодании, заболеваниях и резекции толстой кишки, быстром снижении массы тела). Во-вторых, это формирование ядер первичной кристаллизации — муцин и другие гликопротеины, секретируемые печенью, и, возможно, слизистая оболочка желчного пузыря облегчают и ускоряют выпадение кристаллов холестерина. В-третьих, это застой желчи. По классификации, основанной на химическом составе желчных камней, выделяют холестериновые и пигментные камни. Холестериновые камни состоят из холестерина более чем на 50 %, в их состав входят не только чистый холестерин, но и соли кальция, пигменты и гликопротеины. Они, как правило, множественные с фасетированной поверхностью. Пигментные камни бедны холестерином, содержат

карбонаты, фосфаты, кальциевые соли билирубина, соли пальмитиновой кислоты и делятся на два типа — черные и коричневые. Черные пигментные камни практически полностью состоят из солей билирубина, образуются в желчном пузыре в стерильных условиях, обычно мелкие и множественные. Коричневые пигментные камни мягкие и аморфные, в их состав входят соли билирубина, могут быть единичными или множественными, образуются при наличии инфекции.

Осложнения, связанные с камнеобразованием: воспаление желчного пузыря (холецистит) и желчных протоков (холангит), пролежни и перфорация, закупорка пузырного протока с развитием водянки желчного пузыря или общего желчного протока с развитием механической желтухи. Образование камней в желчном пузыре или желчных протоках с холециститом или холангитом составляют *желчнокаменную болезнь*.

Холецистит представляет собой воспаление стенки желчного пузыря. Выделяют острый и хронический, а также калькулезный и бескаменный холецистит. Около 90 % случаев *острого холецистита* связано с камнеобразованием. По своей морфологии он может быть катаральный, флегмонозный и гангренозный. *Острый бескаменный холецистит* развивается в 5–12 % случаев и связан с массивными травмами, операциями и сепсисом. *Хронический холецистит* также ассоциирован с камнеобразованием, являясь, как правило, результатом повторных атак острого холецистита. В слизистой при этом развивается атрофия, в стенке — фиброз и различной степени выраженности лимфоидная инфильтрация.

Среди опухолей желчного пузыря наиболее часто встречается **аденокарцинома**. Развивается она чаще у женщин после 70 лет. Локализуется преимущественно в фундальном отделе, растет экзофитно, формируя папиллярные структуры, или инфильтративно. Микроскопически может быть представлена опухолевыми клетками

различной степени дифференцировки с хорошо развитой стромой. В дифференцированных опухолях клетки формируют glandулярные и трабекулярные структуры. Метастазирует преимущественно лимфогенно, гематогенные метастазы в первую очередь появляются в печени.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

Работа с макропрепаратами:

1. *Стеатоз печени*—обратить внимание на увеличение органов в размере, гладкую поверхность; на разрезе ткань желтого цвета, с сальным блеском; знать образное название — «гусиная печень».

2. *Крупноузловой (постнекротический) цирроз печени* — обратить внимание на значительное уменьшение, деформацию органа, бугристую поверхность; паренхима органа представлена крупными узлами неправильной округлой формы, между которыми видны серые прослойки рубцовой ткани.

3. *Варикозное расширение вен пищевода* — обратить внимание на синюшную окраску слизистой оболочки и выбухание в просвет пищевода резко расширенных, извитых, полнокровных вен с истонченными стенками.

4. *Камни желчного пузыря* — обратить внимание на крупные твердые конкременты с фасетированной поверхностью бурого-коричневого цвета в просвете желчного пузыря.

Работа с гистологическими препаратами:

1. *Вирусный гепатит В* — обратить внимание на анизоцитоз и анизоуклеоз, «матово-стекловидные» гепатоциты и «песочные» ядра гепатоцитов, гидропическую и балонную дистрофию гепатоцитов, мелкие фокусы колликвационного некроза, найти тельца Каунсильмена.

2. *Портальный цирроз печени* — обратить внимание на наличие широких фиброзных септ с лимфогистиоцитарной инфильтрацией и «ложных» долек, в которых отсутствует центральная вена и нарушено балочное строение, гепатоциты в состоянии жировой дистрофии.

3. *Хронический холецистит* — обратить внимание на слизистую желчного пузыря, которая атрофирована, в стенке определяется склероз и очаговая круглоклеточная воспалительная инфильтрация.

ТЕСТЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Макровезикулярный стеатоз может наблюдаться при:

- а) вирусном гепатите С;
- б) алкогольном гепатите;
- в) ожирении;
- г) вирусном гепатите В;
- д) сахарном диабете.

2. Изменение окраски кожи в результате увеличения концентрации билирубина в сыворотке крови — это:

- а) меланоз;
- б) витилиго;
- в) желтуха;
- г) цианоз;
- д) бронзовая болезнь.

3. Морфологические изменения при циррозе печени:

- а) нарушение структуры печени;
- б) узлы-регенераты из гепатоцитов;
- в) мостовидные фиброзные септы;
- г) пролиферация звездчатых клеток (клеток Ито);
- д) изменение сосудистой сети печени.

4. Проявления портальной гипертензии:

- а) кровотечение из вен пищевода;
- б) застойная спленомегалия;
- в) асцит;
- г) расширение вен передней брюшной стенки.
- д) кровоизлияние в головной мозг.

5. Причины смерти больных вирусным циррозом печени:

- а) тромбоэмболия легочной артерии;
- б) печеночная недостаточность;
- в) осложнения портальной гипертензии;
- г) гепатоцеллюлярная карцинома;

д) генерализованная инфекция.

6. Печеночная недостаточность может развиться при:

- а) микровезикулярном стеатозе;
- б) массивном некрозе гепатоцитов;
- в) остром гепатите;
- г) циррозе печени;
- д) хроническом гепатите.

7. Для острого вирусного гепатита наиболее характерны:

- а) ложные дольки;
- б) желчные озера;
- в) баллонная дистрофия гепатоцитов;
- г) тельца Каунсильмена;
- д) мостовидные некрозы.

8. В биоптате печени 65-летнего мужчины с желтухой выявлены выраженный холестаз, пенистый вид цитоплазмы гепатоцитов и «озера» желчи. Заключение:

- а) цирроз печени;
- б) обструкция желчных путей;
- в) синдром Жильбера;
- г) вирусный гепатит В;
- д) вирусный гепатит С.

9. Фульминантное течение гепатита характерно для вируса гепатита:

- а) А;
- б) В;
- в) С;
- г) D;
- д) E.

10. Некроз и перфорация стенки желчного пузыря возможны при холецистите:

- а) катаральном;
- б) фибринозном;
- в) гангренозном.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1

Больная С., 57 лет, умерла от острой сердечно-сосудистой недостаточности. В анамнезе — хронический алкоголизм, в течение последних 2 дней — тошнота, неоднократная рвота типа «кофейной гущи», боли в эпигастрии. На вскрытии: печень уменьшена в размере, плотная, бугристого вида; в просвете желудка около 2 л жидкого содержимого типа «кофейной гущи», содержимое кишечника вязкое, черного цвета; в нижней трети пищевода расширенные вены, продольные дефекты слизистой со свертками крови.

Вопросы: 1. Какое заболевание печени имело место у больной? 2. Какое его осложнение развилось в данном случае? 3. Как называется описанное содержимое кишечника?

Задача 2

Больная П., 22 года, наркоманка, поступила в стационар в крайне тяжелом состоянии. Объективно: кома, желтушное окрашивание кожи и видимых слизистых; билирубин крови — 480 мкмоль/л; в сыворотке крови обнаружены анти-НСV-антитела. Через 3 суток наступила смерть при явлениях комы. На вскрытии: печень резко уменьшена в размерах, красно-коричневого цвета. Микроскопически: множественные мостовидные центрo-центрaльные и центрo-портaльные некрозы, интенсивная воспалительная инфильтрация, склероз портальных трактов, сочетание жировой и гидropической дистрофии гепатоцитов, цепочки лимфоцитов в синусоидах, деструкция желчных протоков.

Вопросы: 1. Какое заболевание имело место у больной? 2. Какое осложнение развилось?

Задача 3

У больного Б., 28 лет, в крови обнаружены анти-НВV-антитела; жалобы на периодически возникающие боли в правом подреберье, тошноту, рвоту, в настоящее время — иктеричность кожи и склер. Выполнена пункционная биопсия печени. В биоптате выявлено: некрозы и гидропическая дистрофия гепатоцитов, тельца Каунсильмена, лимфогистиоцитарные инфильтраты, склероз портальных трактов, «матово-стекловидные» гепатоциты и «песочные ядра».

Вопросы: 1. Какое заболевание имело место у больного? 2. Каков прогноз данного заболевания?

Задача 4

Больной К., 55 лет, умер при явлениях продолжающегося желудочно-кишечного кровотечения. В анамнезе — вирусный гепатит 20 лет назад. На вскрытии: печень — поверхность крупно- и мелкобугристая, на разрезе ткань желто-коричневого цвета (микроскопически: множественные фиброзные септы, сближение триад, белковая и жировая дистрофия гепатоцитов, выраженная лимфогистиоцитарная и нейтрофильная инфильтрация септ, инфильтраты местами выходят в паренхиму с образованием ступенчатых некрозов); пищевод — в просвете кровь, слизистая бледная, из-под слизистой выбухают извитые вены; в желудке около 1 л содержимого типа «кофейной гущи», содержимое кишечника черного цвета; селезенка увеличена в 1,5 раза, плотная, в брюшной полости около 3 л прозрачной бесцветной жидкости.

Вопросы: 1. Какое заболевание печени имело место у больного?
2. Перечислите описанные осложнения.

ОТВЕТЫ НА ТЕСТЫ И СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Ответы на тесты: 1 — а, б; 2 — б; 3 — а, б, в, г, д; 4 — а, б, в, г;
5 — б, в, г, д; 6 — а, б, в, г, д; 7 — в, г, д; 8 — б; 9 — а, б, д; 10 — в.

Ответы на ситуационные задачи:

Задача 1. 1) Цирроз. 2) Портальная гипертензия с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода. 3) Мелена.

Задача 2. 1) Цирроз печени в исходе вирусного гепатита С. 2) Печеночная энцефалопатия.

Задача 3. 1) Хронический вирусный гепатит В. 2) Неблагоприятный — развитие крупноузлового цирроза.

Задача 4. 1) Цирроз печени. 2) Портальная гипертензия с развитием кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, спленомегалией и асцитом.

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. А. И. Струков, В. В. Серов. / Патологическая анатомия: учебник - 6-е изд., стер. - М.: Литтерра, 2015. – 880с.
2. О.В. Зайратьянц /Патологическая анатомия. Атлас 2012.
3. Пауков В.С. / Патологическая анатомия. Том 2. Частная патология. 2015.
4. Robins. Kumar. Cotran. Basic pathology 8th ed. - Philadelphia : Elsevier, 2007. 946 p.

Дополнительная

1. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули. М.: ГЭОТАР-Медиа, 1999. 924с.
2. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Патологическая анатомия. Том 1-2. М.: Медицина, 2001. с.: ил.