

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЛУЧАЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ НЕУСТАНОВЛЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ



¹В. П. Андреев, ¹В. М. Цыркунов, ¹Н. И. Прокопчик, ²С. Ш. Керимова, ³И. В. Гаврон

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Гродненское областное клиническое патологоанатомическое бюро, Гродно, Беларусь

³Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

Введение. Формулировка «криптогенный» цирроз используется для обозначения болезней печени, этиологию (происхождение) которых не удается установить.

Цель исследования – представить результаты дифференциальной диагностики поражения печени по данным морфологических исследований биоптата печени у пациента с хроническим поражением печени и подозрением на опухолевое и/или паразитарное происхождение.

Материал и методы. Представлен клинический случай впервые выявленного криптогенного цирроза печени у молодого мужчины, клинико-лабораторное обследование которого не позволило установить этиологию. Жесткость паренхимы печени в режиме эластометрии сдвиговой волны (метод SWM) высокая ($V_s - 2.55$ м/с) – F4.

Проведена морфологическая диагностика биоптата печени. На полутонких срезах ткани печени изучались: состояние гистоархитектоники печеночных пластинок (балок, трабекул) и долек; морфологические изменения гепатоцитов и холангиоцитов, синусоидов; наличие и количество стволовых и промежуточных гепатоцитоподобных клеток; наличие и степень выраженности фиброза и его локализация; состояние желчных протоков; локализация и степень выраженности воспалительного инфильтрата, количество в воспалительном инфильтрате нейтрофилов, эозинофилов, плазматических клеток и цитотоксических лимфоцитов.

Результаты. Приводятся подробные результаты морфологического (гистологического) исследования биоптата печени, позволившие диагностировать разные изменения во всех клеточных популяциях печени (гепатоциты и внутриклеточные органеллы, холангиоциты, звездчатые, овальные, прогениторные, плазматические клетки), оценить особенности формирования фиброза, холестаза, апоптоза и стеатоза в печени. Диагноз новообразования печени исключен. Спустя 6 месяцев с момента постановки диагноза отмечен существенный положительный эффект от применения мер организационного и терапевтического порядка. Пациент чувствует себя удовлетворительно. Биохимические показатели достигли субнормальных цифр, не исключено развитие фибролиза.

Заключение. Установлено, что у пациента имеет место криптогенный цирроз печени, о чем свидетельствует наличие выраженных альтеративных и дисрегенераторных изменений гепатоцитов, невыраженной полиморфно-клеточной воспалительной инфильтрации, разрастание соединительной ткани с разной степенью зрелости ее волокон.

Ключевые слова: печень, цирроз, криптогенный, морфология.

MORPHOLOGICAL STUDY OF A CASE OF LIVER CIRRHOSIS OF UNKNOWN ETIOLOGY

¹V. P. Andreev, ¹V. M. Tsyrukunov, ¹N. I. Prokopchik, ²S. Sh. Kerimova, ³I. V. Gavron

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Grodno Regional Clinical Pathoanatomical Bureau, Grodno, Belarus

³Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

Background. The term "cryptogenic" cirrhosis is used to denote liver diseases when their etiology (origin) cannot be identified.

Objective. To present the results of differential diagnosis of liver damage based on morphological studies of liver biopsy in a patient with chronic liver damage and suspected tumor and/or parasitic origin.

Material and methods. A clinical case of newly diagnosed cryptogenic liver cirrhosis in a young man, whose clinical and laboratory examination failed to identify the etiology. The rigidity of the liver parenchyma in the shear wave elastometry mode (SWM method) is high ($V_s - 2.55$ m / s) - F4.

Morphological diagnostics of the liver biopsy was carried out. On semi-thin sections of liver tissue there were studied: the state of the histoarchitecture of the liver plates (beams, trabeculae) and lobules; morphological changes in hepatocytes and cholangiocytes, sinusoids; the presence and quantity of stem and intermediate hepatocyte-like cells; the presence and severity of fibrosis and its localization; the state of the bile ducts; localization and severity of inflammatory infiltrate, the number of neutrophils, eosinophils, plasma cells and cytotoxic lymphocytes in the inflammatory infiltrate.

Results. The detailed results of the morphological (histological) study of the liver biopsy are presented, which made it possible to diagnose various changes in all liver cell populations (hepatocytes and intracellular organelles, cholangiocytes, stellate, oval, progenitor, plasma cells), to evaluate the peculiarities of the formation of fibrosis, cholestasis, apoptosis and steatosis in the liver. The diagnosis of liver neoplasm is ruled out. After 6 months from the moment of diagnosis, a significant positive effect due to organizational and therapeutic measures has been noted. The patient's condition is satisfactory. Biochemical parameters have reached subnormal values, the development of fibrolysis cannot be excluded.

Conclusion. It has been established that the patient has cryptogenic liver cirrhosis, as evidenced by the presence of pronounced alternative and disregenerative changes in hepatocytes, unexpressed polymorphic cellular inflammatory infiltration, proliferation of connective tissue with varying degrees of maturity of its fibers.

Keywords: liver, cirrhosis, cryptogenic, morphology

Автор, ответственный за переписку

Андреев Виктор Павлович, канд. биол. наук, профессор; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: vpandreev@mail.ru

Corresponding author:

Andreev Viktor, PhD (Biology), Professor; Grodno State Medical University; e-mail: vpandreev@mail.ru

Для цитирования: Морфологическое исследование случая цирроза печени неустановленной этиологии / В. П. Андреев, В. М. Цыркунов, Н. И. Прокопчик, С. Ш. Керимова, И. В. Гаврон // Гепатология и гастроэнтерология. 2024. Т. 8, № 2. С. 152-160. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2024-8-2-152-160>.

For citation: Andreev VP, Tsyrcunov VM, Prokopchik NI, Kerimova SSh, Gavron IV. Morphological study of a case of liver cirrhosis of unknown etiology. *Hepatology and Gastroenterology*. 2024;8(2):152-160. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2024-8-2-152-160>.

Введение

Развитие и прогрессирование фиброза печени (ФП) от начальных (F0) до продвинутых стадий (FIII-FIV) у значительной части пациентов может не иметь клинически выраженной симптоматики, которая при ее манифестации чаще связывается с другими причинами [1, 2, 3]. Цирроз печени (ЦП) у большинства пациентов выявляется при проведении медицинского осмотра или диспансеризации из-за ухудшения состояния пациента, снижения работоспособности, и/или появления заметных внепеченочных признаков ЦП (гепато-, спленомегалия, телеангиоэктазии, желтуха, кровотечения, отеки, асцит и др.) [4, 5, 6].

Оценка стадий ФП/ЦП, необходимая для постановки окончательного клинического диагноза, основанная на методах неинвазивного исследования, не всегда информативна, особенно у пациентов, указывающих на наличие у них разных преморбидных отягощающих факторов (алкоголь, токсины, лекарства, инфекции), предполагающих одновременное наличие в печени классических патогенетических синдромов (метаболического, цитолитического, холестатического, аутоиммунного, других) [7, 8, 9].

Цель исследования – представить результаты дифференциальной диагностики поражения печени по данным морфологических исследований биоптата печени у пациента с хроническим поражением печени и подозрением на опухолевое и/или паразитарное происхождение.

Материал и методы

Образец ткани печени от пациента получен путем тонкоигольной чрескожной биопсии. Он состоял из 2 фрагментов, длина каждого – 0,4 см. Один из фрагментов биоптата фиксировали

в 10% растворе формальдегида, после проводки заливался в парафин; гистологические срезы толщиной около 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Второй фрагмент фиксировали в 2,5% глутаровом альдегиде в 0,1 моль/л фосфатном буфере. После постфиксации в 1% тетраоксиде осмия в таком же фосфатном буфере образец обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, ацетоне и полимеризовали в смеси стирола и бутилового эфира метакриловой кислоты. Серийные полутонкие срезы (1 мкм) окрашивали азур II – основным фуксином. Оценивались следующие параметры: состояние гистоархитектоники печеночных пластинок (балок, трабекул) и долек; морфологические изменения гепатоцитов и холангиоцитов, а также синусоидов; наличие и количество стволовых (овальных, прогениторных) и промежуточных гепатоцитоподобных клеток; наличие и степень выраженности фиброза и его локализация; состояние желчных протоков; локализация и степень выраженности воспалительного инфильтрата, количество в воспалительном инфильтрате нейтрофилов, эозинофилов, плазматических клеток и цитотоксических лимфоцитов.

Результаты и обсуждение

Краткое описание случая. Пациент К, 37 лет, городской житель, эксперт лаборатории, стаж 17 лет, не курит, алкоголем не злоупотребляет. Направлен поликлиникой в стационар с диагнозом: гепатит неустановленной, возможно, цитомегаловирусной, токсико-аллергической этиологии, желтушная форма, затяжное течение; тромбоцитопения; эозинофилия.

Ухудшение состояния возникло в конце декабря: рвота, 2-3 раза в сутки, снижение аппетита; лечился самостоятельно. Спустя 11 дней поя-

вилась желтушность кожи. Жалобы при поступлении: слабость, снижение аппетита, наличие пятен желтого цвета на ногах и иктеричности склер.

При госпитализации из анамнеза установлено, что контакт с инфекционными пациентами не отмечает. Парентеральный, половой, онкологический анамнезы неотягощены. Ухаживает за двумя домашними собаками, имея с ними тесный контакт. Работа связана с влиянием на организм неблагоприятных факторов (кислоты, альдегиды, красители, фиксаторы, биологический материал). Три года назад перенес COVID-19 в легкой форме. Периодически возникают ОРВИ, протекающие в легкой форме, а также обострения хронического гастрита. В течение года отмечает снижение массы тела на 7-8 кг. Аллергологический анамнез неотягощен.

При объективном осмотре состояние средней тяжести, сознание ясное. Среди отклонений от нормальных параметров выявлено: легкая желтушность склер, на коже ног имеются желтые пятна округлой формы размером 2×2 см. Других изменений со стороны внутренних органов при осмотре не выявлено (печень и селезенка не пальпируются). Диурез и стул не нарушены.

Выставлен диагноз: «хронический гепатит неустановленной этиологии». В стационаре проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование для уточнения этиологии и характера поражения печени. Среди предполагаемых этиологических факторов исключались: токсическое, алкогольное, паразитарное, аутоиммунное, метаболическое поражение печени и другие причины.

Результаты исследований, имеющих отношение к предполагаемой этиологии: HBsAg – отр., anti-HCV – отр., anti-HAV IgM – отр., anti-HAV IgG – полож., IgM, IgG VEB – отр., IgM CMV – отр., IgG CMV – полож., ВИЧ – отр. ДНК CMV (ПЦР) крови не выделена; IgE общие (ИФА) в крови – 1:960 (референсное значение менее 1:100); аутоантитела: SLA/LP – отриц., LC-1 – отриц., LKM-1 – отриц., Gp210 – отриц., PML – отриц., Sp100 – отриц., M2-3E – отриц., AMAM 2 – отриц., SSA/Ro-52 – отриц., антинуклеарный фактор - 1:5120 (референсные значения <1:160, гомогенный тип); анти-Opisthorchis IgG (ИФА) – отрицательный; anti-Toxocara IgG (ИФА) – положительные 1,18 (коэффициент позитивности при клинике выше 4,4).

УЗИ ГБС: определяются признаки диффузных изменений в печени и поджелудочной железе; хронического (?) холецистита (утолщение стенки, застой желчи), холангита (?).

КТ ОБП: картина диффузно-узловых изменений в печени, которые соответствуют фиброзно/цирротической трансформации с узлами регенерации (рекомендована гистологическая верификация); увеличение забрюшинных лимфоузлов.

МРТ ОБП: признаки множественных узлов дисплазии в паренхиме печени с преобладанием фиброзного компонента, а также застоя желчи в желчном пузыре.

Эластометрия печени: признаки диффузных изменений в печени, уплотнения желчевыводящих протоков, хронического холецистита. Жесткость паренхимы печени в режиме эластометрии сдвиговой волны (метод SWM) высокая ($V_s - 2,55$ м/с) – F4.

МРТ головного мозга: данных за объемный процесс в полости черепа, демиелинизирующее заболевание, отек мозга, аневризму сосудов не получено.

ФГДС – очаговая эритематозная гастропатия.

Консультация окулиста – в радужной оболочке определяются участки, подозрительные на фрагменты кольца Кайзера-Флейшера (при повторной консультации – не определены).

Общий анализ крови (венозная кровь): лейкоциты – $6,1 \times 10^9$ /л, эритроциты – $4,26 \times 10^{12}$ /л, Hb – 142 г/л, СОЭ – 12 мм/час, Ht – 39,8%, тромбоциты – 191 г/л $\times 10^9$ /л, эозинофилы – 5%, палочкоядерные – 3%, сегментоядерные – 34%, лимфоциты – 53%, моноциты – 5%.

АЧТВ – 34,6 с., протромбиновое время – 21,4 с., МНО – 1,946, фибриноген – 4,4 г/л.

Биохимическое исследование крови: общий белок – 72,1 г/л; альбумины – 38,4 г/л; мочевины – 5,7 ммоль/л; креатинин – 64,1 мкмоль/л; билирубин общий – 42,1 мкмоль/л; глюкоза – 5,5 ммоль/л; АсАТ – 222,7 Ед/л; АлАТ – 204,0 Ед/л; Са – 1,26 ммоль/л; Na – 141,5 ммоль/л; К – 4,80 ммоль/л; Cl – 107,0 ммоль/л.

Общий анализ мочи: с/ж; прозрачная; pH – 6,0, относительная плотность – 1015, белок – нет, глюкоза – нет, лейкоциты – единичные.

Особенности динамики лабораторных показателей в стационаре:

– через день: снижение тромбоцитов (169×10^9 /л), снижение белка (64,1 г/л) и альбуминов (36 г/л); повышение ЩФ (133,8 Ед/л) и Г-ГТП (148,2 Ед/л), увеличение эозинофилии (8%); усиление гипокоагуляции (АЧТВ – 46,2 с, фибриноген – 1,14 г/л);

– через 3 недели: лейкоциты – $9,5 \times 10^9$ /л, эритроциты – $4,2 \times 10^{12}$ /л, Hb – 131 г/л, СОЭ – 11 мм/час, Ht – 44%, тромбоциты – 126×10^9 /л, базофилы – 3%, эозинофилы – 4%, палочкоядерные – 2%, сегментоядерные – 45%, лимфоциты – 41%, моноциты – 5%;

– гемостазиограмма (ручная) АЧТВ – 43,7 с., протромбиновое время – 15 с., МНО – 1,46, фибриноген – 1,39 г/л;

– общий белок – 71,1 г/л; альбумины – 36,3 г/л; мочевины – 5,8 ммоль/л; креатинин – 64,3 мкмоль/л; билирубин общий – 42,4 (прямой 12,5) мкмоль/л; глюкоза – 4,1 ммоль/л; АсАТ – 53,8 Ед/л; АлАТ – 90,2 Ед/л; ЩФ – 109,3 Ед/л,

Г-ГТП – 127,5 Ед/л, Са – 1,21 ммоль/л; Na – 138,9 ммоль/л; К – 4,64 ммоль/л.

Выполнена пункционная биопсия печени (28.03.2024). При изучении гистологических препаратов печени, окрашенных гематоксилином и эозином, установлено: архитектура ткани нарушена за счет наличия ложных долек, фиброзных септ и разрастания соединительной ткани преимущественно в портальных трактах. Балочное строение печени нарушено; в гепатоцитах отмечается неравномерно выраженная белковая и пылевидная жировая дистрофия, некробиоз и некроз отдельных гепатоцитов. Портальные тракты деформированы и инфильтрированы большим количеством лимфоцитов, единичными плазматическими клетками и эозинофилами (в количестве от 1 до 5) с дегрануляцией отдельных клеток. В портальных трактах определяется выраженная пролиферация желчных протоков с наличием в их просветах желчи; обнаружен также внутريدольковый вне- и внутриклеточный холестаз.

Изучение полутонких серийных срезов биоптата печени показало, что гистоархитектоника нарушена. В срезах прослеживается «зональность» гистологического строения: около 50% площади срезов представлено резко деформированными трабекулярно-пластинчатыми структурами с неразличимыми просветами синусоидов (рис. 1, 2); около 30% – фиброзной тканью разной степени зрелости, расположенной преимущественно перисинусоидально и с разрушающимися синусоидальными клетками (рис. 3, 4); около 10% – воспалительным инфильтратом (рис. 5) и столько же – плотной волокнистой соединительной тканью (рис. 6).

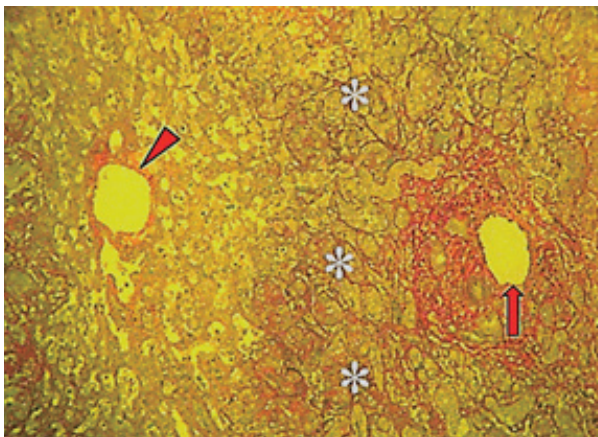


Рисунок 1. – Балочное строение печени не прослеживается, гепатоциты формируют резко деформированные трабекулярно-пластинчатые структуры с неразличимыми просветами синусоидов (звездочки); центральная вена (наконечник стрелки) с перивенулярным фиброзом и с разрушающимися синусоидальными клетками; фиброз портального тракта (стрелка). Окраска: азур II-основным фуксином. $\times 100$
Figure 1. – The beam structure of the liver is not observed, hepatocytes form sharply deformed trabecular-lamellar structures with indistinguishable sinusoidal lumens (asterisks); central vein (arrowhead) with perivenular fibrosis and with deteriorating sinusoidal cells; fibrosis of the portal tract (arrow). Staining: azure II-basic fuchsin. $\times 100$

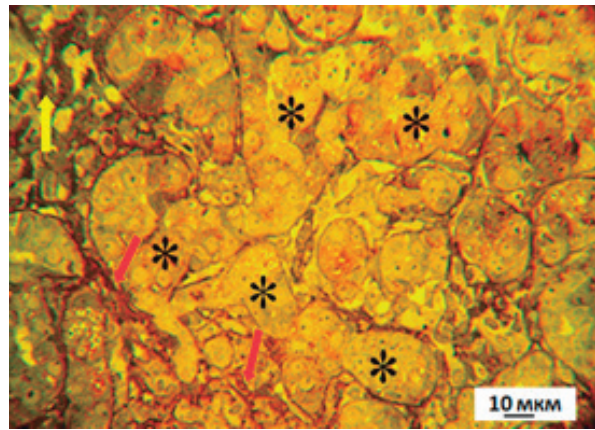


Рисунок 2. – Резко деформированные печеночные балки с дистрофически измененными гепатоцитами (звездочки); очаговый некроз гепатоцитов (желтая стрелка); диффузный перисинусоидальный фиброз (красные стрелки). Полутонкий срез. Окраска: азур II-основным фуксином
Figure 2. – Sharply deformed liver beams with dystrophically altered hepatocytes (asterisks); focal necrosis of hepatocytes (yellow arrow); diffuse perisinusoidal fibrosis (red arrows). Semi-thin section. Staining: azure II-basic fuchsin

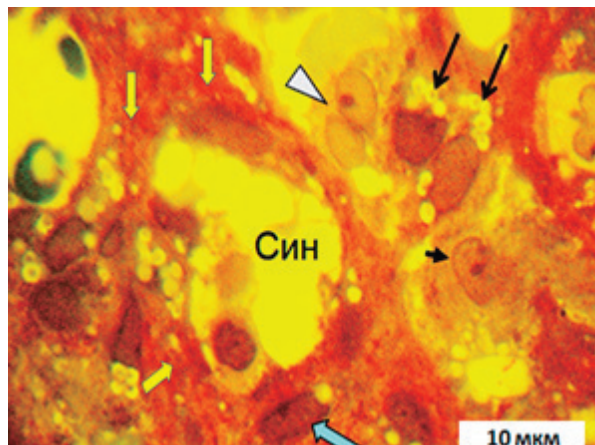


Рисунок 3. – Деструкция синусоида («Син» – просвет синусоида с фрагментами гибнущих клеток) с резко выраженным перисинусоидальным фиброзом (желтые стрелки); деструкция двуядерного гепатоцита (наконечник стрелки); разрушающееся ядро макрофага (короткая стрелка); стеллатные клетки (длинные черные стрелки); активированная звездчатая клетка (синяя стрелка). Полутонкий срез. Окраска: азур II-основным фуксином
Figure 3. – Destruction of the sinusoid ("Sin" – lumen of the sinusoid with fragments of dying cells) with pronounced perisinusoidal fibrosis (yellow arrows); destruction of a binuclear hepatocyte (arrowhead); deteriorating nucleus of a macrophage (short arrow); stellate cells (long black arrows); activated stellate cell (blue arrow). Semi-thin section. Staining: azure II-basic fuchsin

Обращала на себя внимание выраженная дилатация синусоидов центральной зоны дольки (рис. 1), обусловленная некрозом и некробиозом гепатоцитов и внутрисинусоидальных клеток (рис. 3, 4). Синусоиды, претерпевшие деструкцию, активно колонизировались миофибробластами и замещались фиброзной тканью.

В средней зоне дольки определялось множество гепатоцитов с наличием изменений дегенеративного характера в виде опустошенности цитоплазмы за счет разрушения органелл и микровезикулярного стеатоза (рис. 7-10). Накопление в гепатоцитах жира в форме

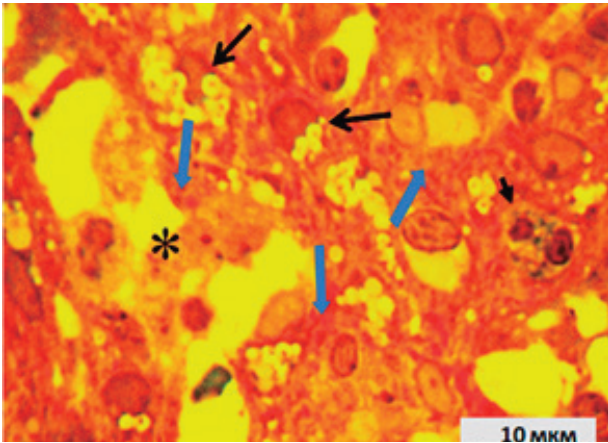


Рисунок 4. – Замещение разрушенных синусоидов (звездочка) фиброзной тканью (синие стрелки); stellатные клетки, переполненные липидами (длинные черные стрелки); дегранулированный эозинофил с двудольным ядром (короткая стрелка). Полутонкий срез. Окраска: азур II-основным фуксином
Figure 4. – Replacement of destroyed sinusoids (asterisk) by fibrous tissue (blue arrows); stellate cells filled with lipids (long black arrows); degranulated eosinophil with a bilobed nucleus (short arrow). Semi-thin section. Stained with azure II-basic fuchsin

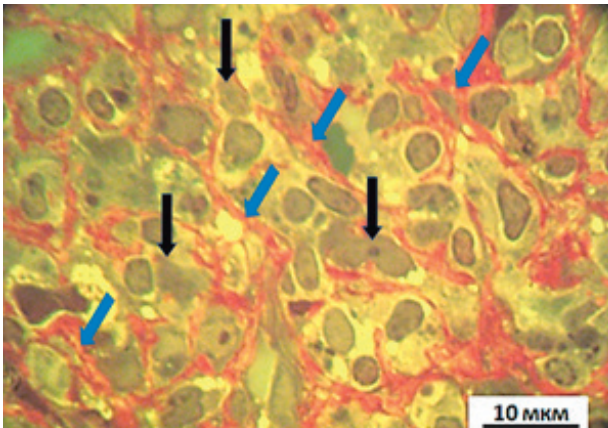


Рисунок 5. – Мононуклеарные клетки воспалительного инфильтрата в зоне разрушенных синусоидов (черные стрелки); диффузный перисинусоидальный фиброз (синие стрелки). Полутонкий срез. Окраска: азур II-основным фуксином
Figure 5. – Mononuclear cells of the inflammatory infiltrate in the area of destroyed sinusoids (black arrows); diffuse perisinusoidal fibrosis (blue arrows). Semi-thin section. Staining: azure II-basic fuchsin

триглицеридов было связано с нарушениями активности цитоплазматических ферментов, участвующих в транспорте, окислении жирных кислот и липолизе.

При исследовании биоптата также установлено, что прогрессирующий фиброз печени сопровождался «погружением» гепатоцитов во внеклеточный матрикс (рис. 9, 10).

Известно, что при повреждении печеночной ткани сохранившиеся дифференцированные гепатоциты способны делиться для восстановления утраченной функции органа. В изученном нами биоптате не были обнаружены как типичные митотические фигуры гепатоцитов и гигантские многоядерные клетки, так и аномальные митотические фигуры (характерные для канце-

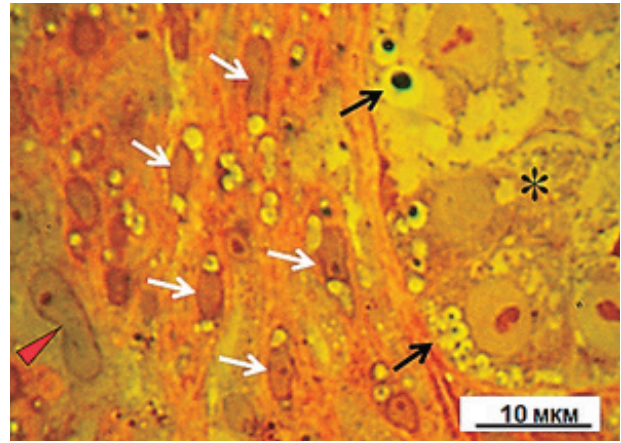


Рисунок 6. – Диффузное разрастание молодой соединительной ткани с наличием активированных stellатных клеток (белые стрелки); ядро макрофага (наконечник стрелки); трабекула (звездочка) с некробиозом и некрозом гепатоцитов; жировые капли в цитоплазме гепатоцитов (черные стрелки). Полутонкий срез. Окраска: азур II-основным фуксином
Figure 6. – Diffuse proliferation of young connective tissue with the presence of activated stellate cells (white arrows); macrophage nucleus (arrowhead); trabecula (asterisk) with necrobiosis and necrosis of hepatocytes; fat droplets in the cytoplasm of hepatocytes (black arrows). Semi-thin section. Staining: azure II-basic fuchsin

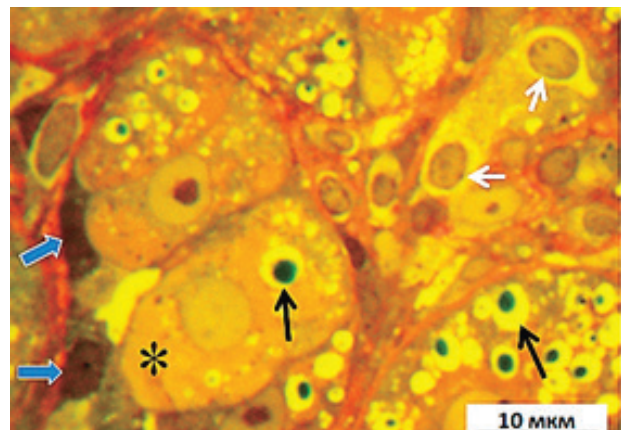


Рисунок 7. – Кластер гепатоцитов с наличием мелкокапельной жировой дистрофии (черные стрелки); очаговая опустошенность цитоплазмы гепатоцита (звездочка); цитотоксические лимфоциты (белые стрелки); прогениторные клетки – синие стрелки. Полутонкий срез. Окраска: азур II - основным фуксином
Figure 7. – Cluster of hepatocytes with the presence of fine-droplet fatty degeneration (black arrows); focal emptiness of the hepatocyte cytoplasm (asterisk); cytotoxic lymphocytes (white arrows); progenitor cells – blue arrows. Semi-thin section. Staining: azure II – basic fuchsin

рогенеза), однако выявлено прямое amitotическое деление ядер в розетках, образованных гепатоцитами (рис. 10-12). Ядерный плеоморфизм в виде внутриядерных вакуолей, образованных в результате цитоплазматических инвагинаций и гликогенизированных ядер в форме кольца со светлой вакуолью в центре, также не отмечен. Такие изменения ядер наблюдаются при сахарном диабете, стеатозе, гликогенозах, лекарственных поражениях, экспериментальном циррозе, вызванном тиоацетамидом и при многих других состояниях.

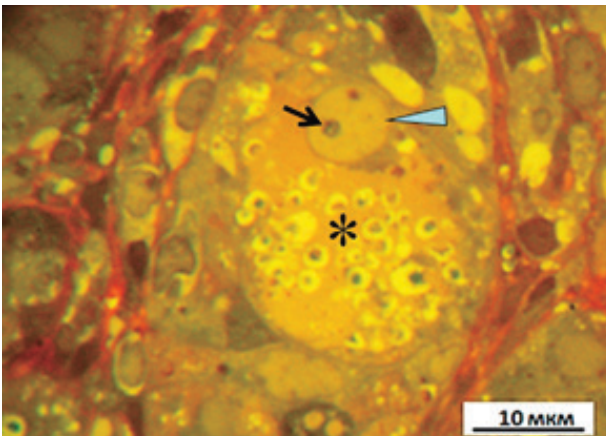


Рисунок 8. – Гепатоцит с опустошенной от органелл цитоплазмой (звездочка) содержит многочисленные мелкие липидные капли; ядро клетки (наконечник стрелки) отпеснено на периферию цитоплазмы и содержит жировую каплю (стрелка), а также мелкое ядрышко – признак прекращения формирования субъединиц рибосом и синтеза белка. Полутонкий срез. Окраска: азур II - основным фуксином
Figure 8. – Hepatocyte with cytoplasm emptied of organelles (asterisk) contains numerous small lipid droplets; the cell nucleus (arrowhead) is pushed to the periphery of the cytoplasm and contains a fat droplet (arrow), as well as a small nucleolus – a sign of the cessation of formation of ribosome subunits and protein synthesis. Semi-thin section. Staining: azure II – basic fuchsin

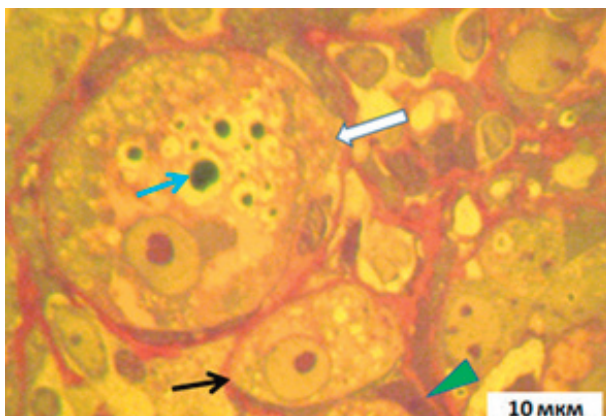


Рисунок 9. – Гепатоцит с липидной каплей (синяя стрелка) окружен внеклеточным матриксом (белая стрелка); промежуточный гепатоцит (черная стрелка); прогениторная клетка – наконечник стрелки. Полутонкий срез. Окраска: азур II - основным фуксином
Figure 9. – Hepatocyte with lipid droplet (blue arrow) surrounded by extracellular matrix (white arrow); intermediate hepatocyte (black arrow); progenitor cell – arrowhead. Semi-thin section. Staining: azure II – basic fuchsin

Описанные изменения свидетельствуют, что в условиях цирроза способность сохранившихся гепатоцитов к пролиферации была подавлена.

Известно, что прогениторные клетки не наблюдаются в неповрежденной печени, однако при патологии холангиоциты каналов Геринга способны активироваться и дедифференцироваться в стволовые клетки. В данном биоптате прогениторные клетки обнаруживались и в каналах Геринга, и в пластинках гепатоцитов (рис. 13, 14). Пролiferация прогениторных клеток сопровождается увеличением количества желчных протоков в перипортальных зонах печеночных долек, что именуется протоковой реакцией.

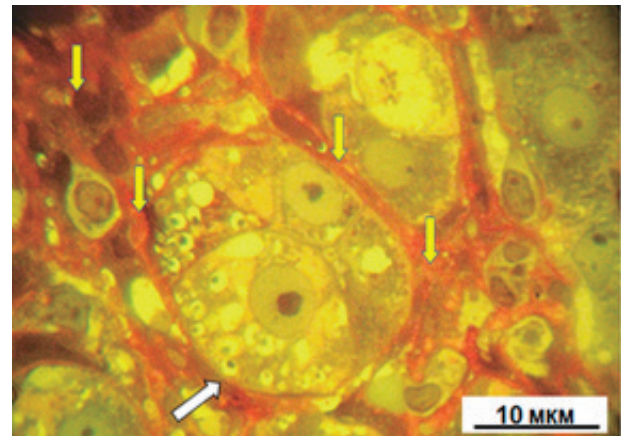


Рисунок 10. – Деградирующий гепатоцит (белая стрелка) со стеатозом в цитоплазме, окруженный внеклеточным матриксом (желтые стрелки). Полутонкий срез. Окраска: азур II - основным фуксином
Figure 10. – Degrading hepatocyte (white arrow) with steatosis in the cytoplasm, surrounded by extracellular matrix (yellow arrows). Semi-thin section. Staining: azure II - basic fuchsin

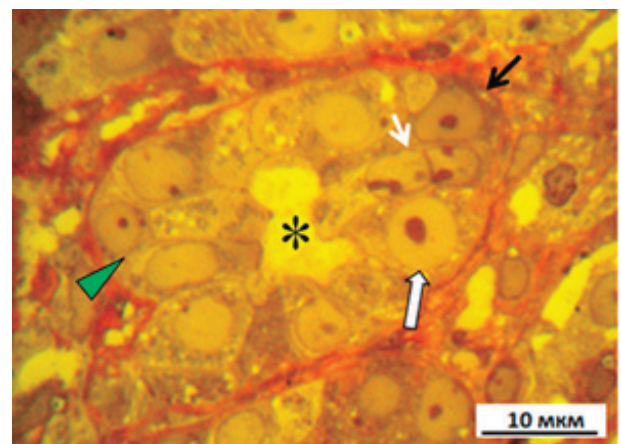


Рисунок 11. – Розетка из формирующихся гепатоцитов (наконечник стрелки; звездочка - просвет розетки); амитотическое деление ядра формирующегося гепатоцита (короткая белая стрелка); промежуточный гепатоцит с большим ядром, готовящийся к делению (контурная белая стрелка). Полутонкий срез. Окраска: азур II-основной фуксин
Figure 11. – Rosette of forming hepatocytes (arrowhead; asterisk – lumen of the rosette); amitotic division of the nucleus of a forming hepatocyte (short white arrow); intermediate hepatocyte with a large nucleus preparing for division (contour white arrow). Semi-thin section. Staining: azure II - basic fuchsin

Существует прямая зависимость между уровнем протоковой реакции и тяжестью фиброза. В итоге интенсивное разрастание соединительной ткани приводит к разрушению эпителия протоков и каналов Геринга.

В этом процессе активное участие принимают цитотоксические лимфоциты (рис. 15, 16). Активация прогениторных клеток сопровождается также превращением звездчатых клеток в миофибробласты, которые являются ключевым механизмом в развитии фиброза печени. Основным источником фиброгенеза в перипортальной зоне – фибробласты, которые локализуются под эпителием желчных протоков. Во второй и третьей

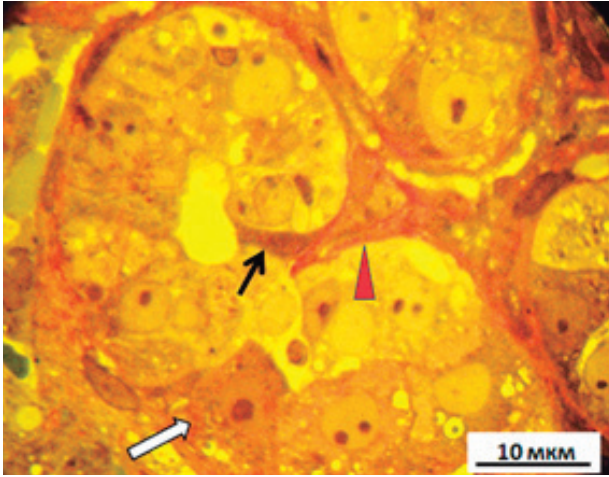


Рисунок 12. – Образование розетки из гепатоцитов вокруг центрального просвета путем разделения печеночной пластинки коллагеновыми волокнами (наконечник стрелки); прогениторная клетка - черная стрелка. Полутонкий срез. Окраска: азур II-основной фуксин
Figure 12. – Formation of a rosette of hepatocytes around the central lumen by division of the liver plate by collagen fibers (arrowhead); progenitor cell – black arrow. Semi-thin section. Staining: azure II-basic fuchsin

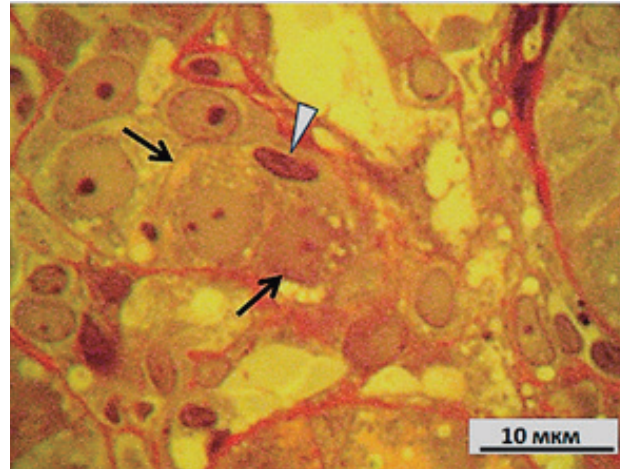


Рисунок 14. – Поперечный срез печеночной пластинки: гиперхромное ядро прогениторной клетки (наконечник стрелки), цитоплазма которой контактирует с промежуточными по морфологии гепатоцитами (стрелки). Полутонкий срез. Окраска: азур II-основной фуксин
Figure 14. – Cross-section of the liver plate: hyperchromatic nucleus of the progenitor cell (arrowhead), the cytoplasm of which contacts hepatocytes of intermediate morphology (arrows). Semi-thin section. Stain: azure II-basic fuchsin

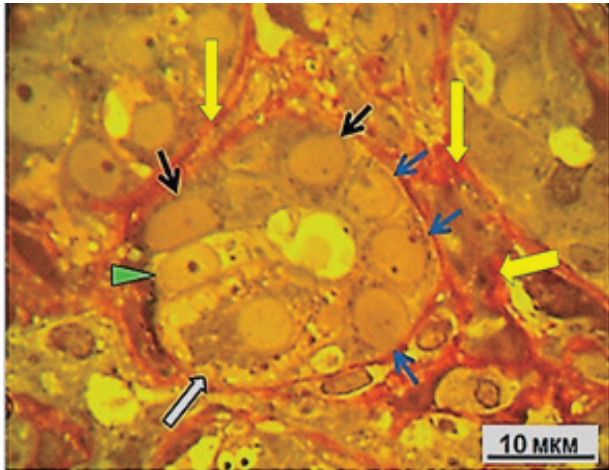


Рисунок 13. – Поперечный срез канала Геринга: определяется тесная ассоциация гепатоцита (контурная белая стрелка), промежуточных (малых) гепатоцитов (черные стрелки) и холангиоцитов кубовидной формы (синие стрелки); наконечником стрелки обозначен формирующийся гепатоцит; перидуктальный фиброз (желтые стрелки). Полутонкий срез. Окраска: азур II-основной фуксин
Figure 13. – Cross-section of Hering's canal: close association of hepatocyte (white outline arrow), intermediate (small) hepatocytes (black arrows) and cuboidal cholangiocytes (blue arrows) is determined; the arrowhead indicates a developing hepatocyte; periductal fibrosis (yellow arrows). Semi-thin section. Staining: azure II-basic fuchsin

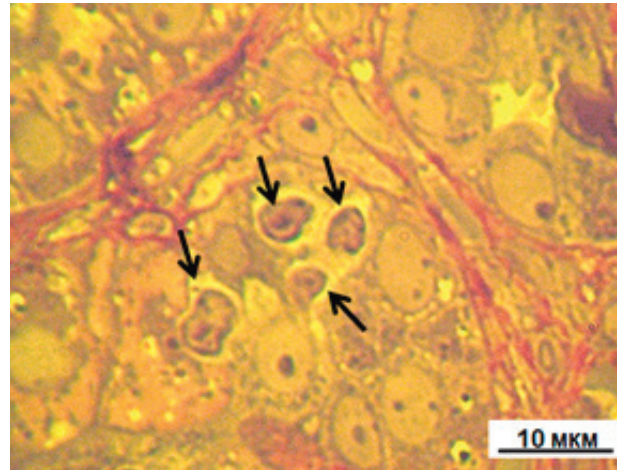


Рисунок 15. – Кластер цитотоксических лимфоцитов (стрелки), лизирующих гепатоциты трабекулы. Полутонкий срез. Окраска: азур II-основной фуксин
Figure 15. – Cluster of cytotoxic lymphocytes (arrows) lysing trabecular hepatocytes. Semi-thin section. Stain: azure II-basic fuchsin

зонах долики, в которых отсутствуют протоки, основным типом клеток печени, вовлеченных в фиброгенез, являются звездчатые клетки. В норме они находятся в пространстве Диссе в состоянии покоя и хранят витамин А в липидных каплях.

При длительном воздействии на печень разных агентов поврежденные гепатоциты высвобождают хемокиновый лиганд (CCL2), известный как моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP1) и TGF-β1, под воздействием которых звездчатые клетки теряют липидные капли, трансдифференцируются в миофибробласты

и начинают экспрессировать гены, участвующие в синтезе альфа-гладкомышечного актина (α-SMA) и коллагена I типа (рис. 6). Обладая сократительным свойством, они, предположительно, способствуют возникновению как стенозов, так и дилатации синусоидов [10, 11].

Факторами, вызывающими архитектурные изменения печени, могут быть также многочисленные ксенобиотики и лекарственные препараты, среди которых особый интерес представляет витамин А. Известно, что как недостаток, так и избыточное потребление витамина А сопровождается повреждением печени и фиброзом [12]. В нашем исследовании в некоторых участках биоптата обнаружено множество клеток, перегруженных липидными каплями, а также активированных звездчатых клеток (рис. 3, 4).

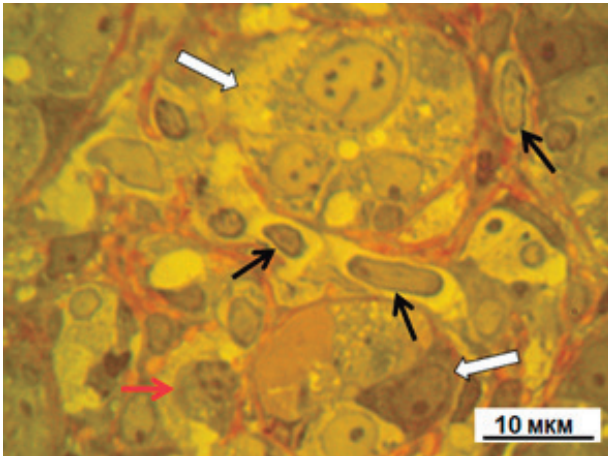


Рисунок 16. – Цитотоксические лимфоциты (черные стрелки), участвующие в лизисе клеток. Каналы Геринга обозначены контурными стрелками, плазматическая клетка – красной стрелкой. Полутонкий срез. Окраска: азур II-основной фуксин
Figure 16. – Cytotoxic lymphocytes (black arrows) participating in cell lysis. Hering's canals are indicated by contour arrows, plasma cell – by red arrow. Semi-thin section. Staining: azure II-basic fuchsin

Выводы

Таким образом, в результате морфологического исследования печени установлено, что у пациента имеет место криптогенный цирроз печени в стадии прогрессирования. Об этом свидетельствует наличие выраженных альтеративных и дисрегенераторных изменений гепатоцитов, невыраженной полиморфно-клеточной воспалительной инфильтрации, разрастание соединительной ткани с разной степенью зрелости ее волокон. Диагноз новообразования печени исключен.

Диагноз при выписке, основной: цирроз печени (METAVIR A1F4) криптогенный с признаками внутривнутрипеченочного холестаза.

При выписке в крови сохранялась тромбоцитопения ($162 \times 10^9/\text{л}$) и эозинофилия (9%; базофилы 1%).

References

- Ginès P, Krag A, Abrales JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2021;398(10308):1359-1376. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01374-X.
- Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells*. 2020;9(4):875. doi: 10.3390/cells9040875.
- Tsykunov VM, Prokopchik NI, Andreev VP, Kravchuk RI, Chernyak SA. Klinicheskaja morfologija pecheni: fibroz [Clinical morphology of the liver: fibrosis]. *Gepatologija i gastrojenterologija* [Hepatology and Gastroenterology]. 2018;2(1):39-51. edn: UFKJRI. (Russian).
- Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2019;100(12):759-770.
- Baumgartner K, Cooper J, Smith A, St Louis J. Liver Disease: Cirrhosis. *FP Essent*. 2021;511:36-43.
- Tsykunov VM, Krotkova EN. Problemye voprosy organizacii diagnostiki i dispanserizacii pacientov s boleznyami pecheni (Grodenskij region) [Problematic issues of the organization of diagnostics and prophylaxis of liver diseases in Grodno region]. *Gepatologija i gastrojenterologija* [Hepatology and Gastroenterology]. 2018;2(2):39-51. edn: BPBJLI. (Russian).
- Bogomolov DV, Pigolkin Iul, Peshkova IA, Morozov YuE, Bogomolova IN, Bukeshov MK, Gornostaev DV, Shornikov AB. Patomorfologicheskie projavlenija razlichnyh form alkogolnoj bolezni [Pathomorphological manifestations of various forms of alcohol disease]. *Arhiv patologii* [Russian Journal of Archive of Pathology]. 2003;65(4):28-32. edn: OINYVT. (Russian).
- Podoprigoorova VG, Tsygankova GM, Farashchuk NF. Osobennosti citoliticheskogo sindroma u bolnyh hronicheskimi diffuznymi zabolovanijami pecheni v zavisimosti ot tjazhesti patologicheskogo processa [The specific features of the cytolytic syndrome in patients with chronic diffuse diseases of the liver in relation to the severity of a pathological process]. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika* [Russian Clinical Laboratory Diagnostics]. 2006;(1):15-18. edn: HTFYGN. (Russian).
- Ye LH, Wang CK, Zhang HC, Liu ZQ, Zheng HW. Clinico-pathologic features of drug-induced vanishing bile duct syndrome. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2017;25(4):317-320. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.04.019. (Chinese).
- Berumen J, Baglieri J, Kisseleva T, Mekeel K. Liver fibrosis: Pathophysiology and clinical implications. *WIREs Mech*

- Dis. 2021;13(1):e1499. doi: 10.1002/wsbm.1499.
11. Saadoun D, Cazals-Hatem D, Denninger MH, Boudaoud L, Pham BN, Mallet V, Condat B, Brière J, Valla D. Association of idiopathic hepatic sinusoidal dilatation with the immu-

- nological features of the antiphospholipid syndrome. *Gut*. 2004;53(10):1516-1519. doi: 10.1136/gut.2003.037135.
12. Chen G, Weiskirchen S, Weiskirchen R. Vitamin A: too good to be bad? *Front. Pharmacol.* 2023;14:1186336. doi: 10.3389/fphar.2023.1186336.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторах:

Андреев Виктор Павлович, канд. биол. наук, профессор; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: vpandreev@mail.ru

Цыркунов Владимир Максимович, д-р мед. наук, профессор; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: tvn111@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9366-6789

Прокопчик Николай Иванович, канд. мед. наук, доцент, Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: prokopni@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9319-9896

Керимова Сапартач Ширдогдыевна, Гродненское областное клиническое патологоанатомическое бюро, e-mail: kerimowa.patology@yandex.by, ORCID: 0000-0001-8983-4113

Гаврон Игорь Владимирович, Гродненская университетская клиника, e-mail: regclinic@gocb.by

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about the authors:

Andreev Viktor, PhD (Biology), Professor; Grodno State Medical University; e-mail: vpandreev@mail.ru

Tsyrukunov Vladimir, PhD, MD (Medicine), Professor; Grodno State Medical University; e-mail: tvn111@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9366-6789

Prokopchik Nikolaj, PhD (Medicine), Associate Professor, Grodno State Medical University, e-mail: prokopni@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9319-9896

Kerimova Sapartach, Grodno Regional Clinical Pathoanatomical Bureau, e-mail: kerimowa.patology@yandex.by, ORCID: 0000-0001-8983-4113

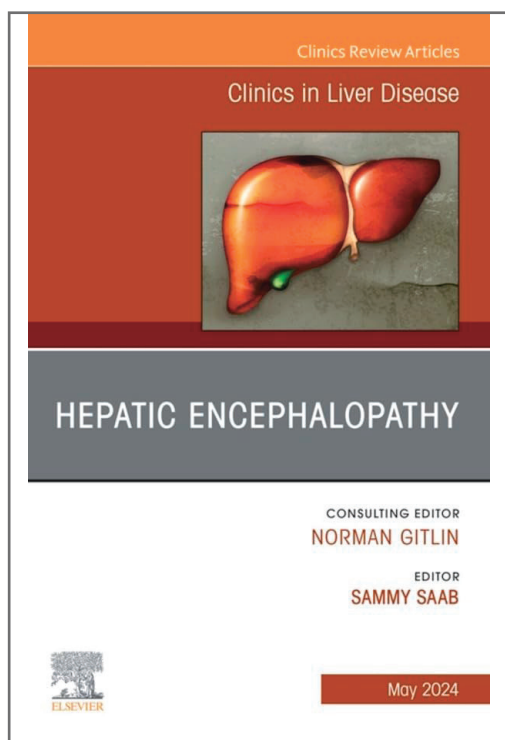
Gavron Igor, Grodno University Clinic, e-mail: regclinic@gocb.by

Поступила: 09.09.2024

Принята к печати: 15.10.2024

Received: 09.09.2024

Accepted: 15.10.2024



Hepatic Encephalopathy, An Issue of Clinics in Liver Disease / ed.: S. Saab. – Cham : Elsevier, 2024. – 240 p. – (The Clinics: Internal Medicine).

In this issue of Clinics in Liver Disease, guest editor Dr. Sammy Saab brings his considerable expertise to the topic of Hepatic Encephalopathy. Hepatic encephalopathy (HE) is a reversible syndrome in patients with advanced liver dysfunction, and is characterized by a wide spectrum of neuropsychiatric abnormalities resulting from the accumulation of neurotoxic substances in the brain. In this issue, top experts provide detailed clinical reviews devoted to the epidemiology, manifestations, and management of HE in the hopes of improving patient outcomes.

Contains 13 relevant, practice-oriented topics including clinical manifestations of HE; laboratory abnormalities of HE; pharmacologic management of HE; nontraditional treatment of HE; social impact of HE; future therapies of HE; and more.

Provides in-depth clinical reviews on hepatic encephalopathy, offering actionable insights for clinical practice.

Presents the latest information on this timely, focused topic under the leadership of experienced editors in the field. Authors synthesize and distill the latest research and practice guidelines to create clinically significant, topic-based reviews.