

УДК 612.017.4/. 359: 616.36-002-052

Лекарственно-индуцированное поражение печени: универсальные структурные маркеры

В.Т. Ивашкин¹, Г.И. Непомнящих², С.В. Айдагулова²,
Д.Л. Непомнящих², Г.А. Дюбанова³, Н.П. Домникова^{2,3}, Е.И. Мигуськина³

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова,

² Научно-исследовательский институт региональной патологии и патоморфологии Сибирского отделения РАМН,

³ Государственная областная клиническая больница, Новосибирск)

Drug-induced lesion of the liver: general-purpose morphological markers

V.T. Ivashkin, G.I. Nepomnyaschikh, S.V. Aydagulova, D.L. Nepomnyaschikh,
G.A. Dyubanova, N.P. Domnikova, Ye.I. Migus'kina

Цель исследования. Определить структурные маркеры гепатотоксического воздействия наркотических веществ при наркозависимости и влияние некоторых групп лекарственных препаратов у пациентов с хронической патологией печени и почек при наличии положительных маркеров HCV- и HBV-инфекций.

Материал и методы. Проведены ретроспективный анализ 4 групп пациентов с маркерами HCV- и HBV-инфекций, ассоциированных с различными гепатотоксическими воздействиями – наркотические вещества, билтрицид (антигельминтный препарат) при хроническом описторхозе, длительная программная полихимиотерапия гемобластозов, иммуносупрессивная терапия «хронической болезни почек».

Результаты. Универсальные структурные маркеры гепатотоксического воздействия – макроvesикулярная липидная инфильтрация гепатоцитов, интрагепатоцеллюлярный холестаз, центролобулярные некрозы, центральный (метаболический) и перисинусоидальный фиброз. Внутриклеточная перестройка гепатоцитов включает гиперплазию агранулярной цитоплазматической сети, ассоциированную с редукцией белоксинтезирующих органелл, а также деструкцию и компенсаторную гиперплазию митохондриального компартмента. Выделены новые ультраструктурные феномены гепатотоксичности, которые можно отнести к компенсаторно-приспособительным реакциям гепатоцитов: взаимодействие гладкой и гранулярной цитоплазматической сети, направленное на усиленный метаболизм ксенобиотиков, «автономизация» гепатоцитов с увеличением

Aim of investigation. To determine morphological markers of hepatotoxic effect of narcotics at drug addiction and effect of some groups of drugs at patients with chronic liver and kidneys diseases at positive markers HCV-and HBV-infections.

Materials and methods. Retrospective analysis of 4 groups of patients with HCV-and the HBV-infection markers with various hepatotoxic injuries: by narcotic drugs, biltricid (antihelminthic) at chronic opisthorchiasis, long programmed polychemotherapy of hemoblastoses, immune suppressive therapy for «chronic renal disease» was carried out.

Results. General morphological markers of hepatotoxic damage – macrovesicular lipid infiltration of hepatocytes, intrahepatocellular cholestasis, centrilobular necroses, central (metabolic) and perisinusoidal fibrosis. Endocellular remodeling of hepatocytes includes hyperplasia of agranular cytoplasmic reticulum associated with reduction of protein-synthesizing organelles, as well as destruction and compensatory hyperplasia of mitochondrial compartment. New ultrastructural phenomena of hepatotoxicity were defined which can be related to compensatory and adaptive responses of hepatocytes: interaction of smooth and granular cytoplasmic reticulum aimed on increased metabolism of xenobiotics, «autonomism» of hepatocytes with increase of cytolemma surface, providing parenchymatous – sinusoidal balance in conditions of perisinusoidal fibrosis.

Conclusion. Application of cytotoxic drugs results in the significant lesion of liver starting with centrilobular zone, – dystrophias, hepatocyte necrosis and reactive fibrosis.

площади поверхности цитолеммы, обеспечивающая паренхиматозно-синусоидальный обмен в условиях перисинусоидального фиброза.

Заключение. Применение цитотоксичных лекарственных препаратов приводит к значительному поражению печени, начинающемуся с центральнобулярной зоны, – дистрофии, некрозу гепатоцитов и реактивно развивающемуся фиброзу.

Ключевые слова: HCV- и HBV-инфекции, описторхоз, гемобластозы, нефропатии, наркомания, лекарственные препараты, гепатотоксичность, биопсия и аутопсия печени.

Key words: HCV-and HBV-infection, opisthorchiasis, hemoblastoses, nephropathies, drug addiction, drugs, hepatotoxic, biopsy and autopsy of the liver.

Гепатотоксичность является значимым осложнением лекарственной терапии [2, 4, 11] и может имитировать различные формы поражения печени, вследствие чего диагноз лекарственно-индуцированного заболевания печени нередко чрезвычайно сложен.

Лекарственно-индуцированная гепатотоксичность реализуется двумя путями: *во-первых*, непосредственным действием лекарства или его реактивным метаболитом, формирующимся с участием системы биотрансформации ксенобиотиков, *во-вторых*, активацией Т-клеточного иммунного ответа [9]. К ключевым звеньям патогенеза лекарственно-индуцированного процесса относят нарушения кальциевого гомеостаза, оксидативный стресс и митохондриальную дисфункцию с последующей инициацией повреждения и гибели гепатоцитов. Деструкция паренхиматозных клеток печени является, вероятно, триггером активации других клеточных популяций, которые могут инициировать воспалительную реакцию и/или адаптивный иммунный ответ и препятствовать регенерации печени [9].

Клинический диагноз и прогноз лекарственно-индуцированного поражения печени представляют трудноразрешимую задачу в связи с предшествующим заболеванием печени, множественной лекарственной нагрузкой и, что наиболее важно, отсутствием диагностических стандартов.

Литература, посвященная гепатотоксичности лекарственных препаратов, подтверждает сложность этой проблемы. Значительную роль в данной ситуации играет большое разнообразие клинического материала, в том числе сочетанность и взаимосвязанность различных патологических процессов у одного и того же пациента, нередко наличие полипрагмазии, а также особенности генетического полиморфизма системы метаболизма ксенобиотиков, которая определяет существование быстрых, средних и медленных ацетиляторов – «метаболизеров» и связанного с этим варианта фармакологического ответа.

В статье анализируется биопсийный и аутопсийный материал различных групп пациентов,

у которых хронические HCV- и HBV-инфекции сочетались с патологией печени невирусного генеза (опухолевая, паразитарная) или патологией почек (хронические гломерулонефриты и нефропатии) в условиях длительного воздействия цитотоксичных лекарственных препаратов, изучались также биоптаты наркозависимых пациентов, инфицированных вирусами гепатитов С и В. Сделан акцент на универсальных структурных маркерах гепатотоксичности; часть маркеров, особенно относящихся к компенсаторно-приспособительным реакциям, выделены нами в процессе комплексного структурного анализа.

Целью исследования было определение структурных маркеров гепатотоксического воздействия наркотических веществ при наркозависимости и влияния некоторых групп лекарственных препаратов у пациентов с хронической патологией печени и почек при наличии положительных маркеров HCV- и HBV-инфекций.

Материал и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ 4 групп пациентов с маркерами HCV- и HBV-инфекций в сочетании с различными гепатотоксическими воздействиями. *Первую группу* составили 53 пациента (49 мужчин и 4 женщины в возрасте от 16 до 49 лет, в их числе 90% составляли люди молодого возраста – до 30 лет) с маркерами HCV- и HBV-инфекций. Источником заражения больных явилось употребление наркотических веществ. В 40 случаях по клинико-серологическим и морфологическим данным верифицирован хронический гепатит С, в 13 – хронический гепатит С+В. Все пациенты употребляли наркотические вещества группы опиатов (синтетические либо кустарного производства – героин, опий), большинство – внутривенно, один – назально. Некоторые использовали другие психотропные вещества – амфетамины, кодеин, гашиш.

Достоверные данные о давности и регулярности употребления наркотиков получить крайне затруднительно; по доступным сведениям, боль-

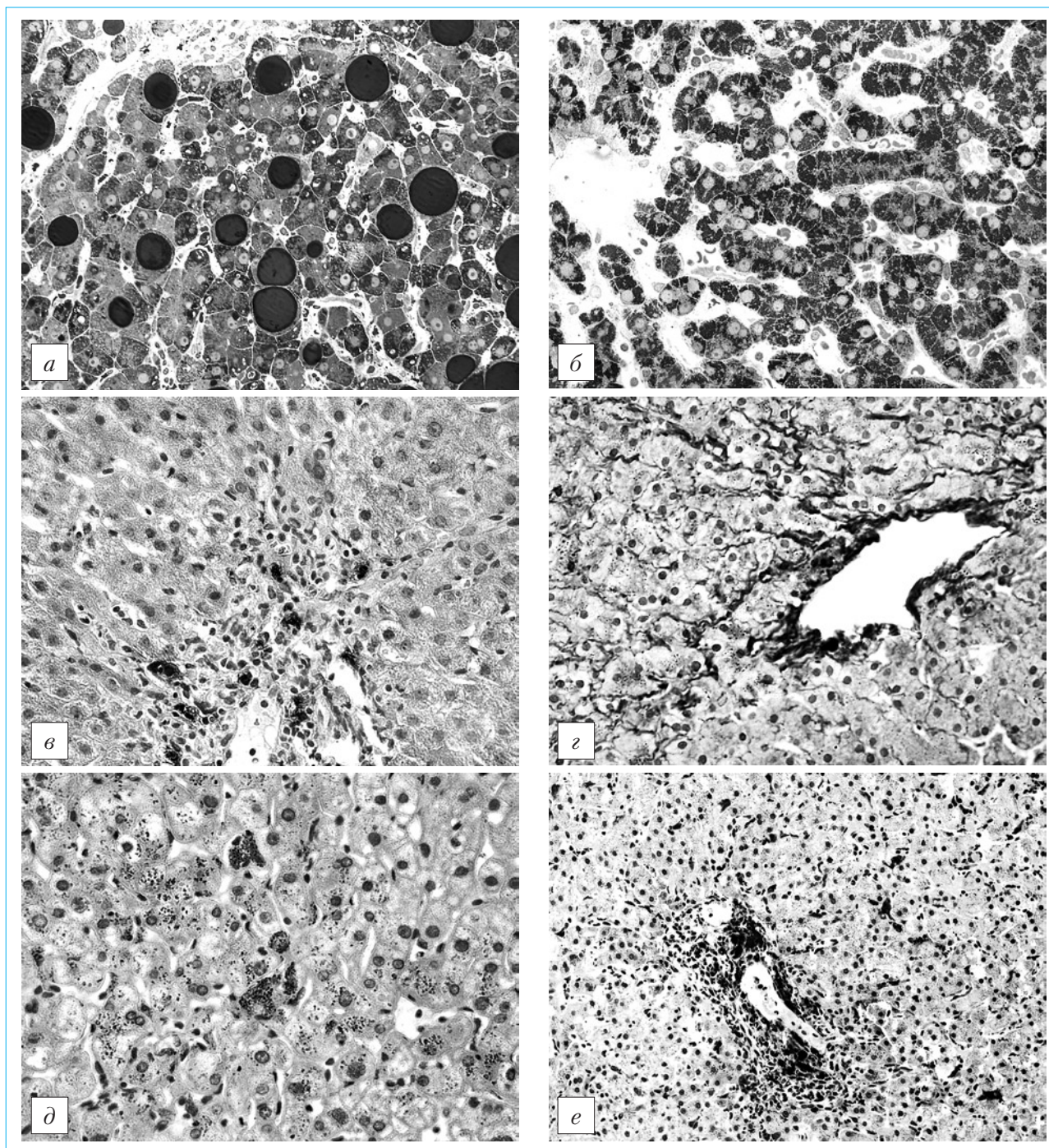


Рис. 1. Светооптическая характеристика структурных изменений в биоптатах печени при токсических воздействиях в сочетании с хронической HCV- и HBV-инфекцией: *а–в* — опийная наркомания; *г* — хронический описторхоз, лечение бильтрицидом; *г* — гемобластоз, полихимиотерапия; *е* — трансплантационная нефропатия, иммуносупрессивная терапия, программный гемодиализ.

а — макровезикулярная липидная инфильтрация гепатоцитов; *б* — расширение синусоидов в центролобулярной зоне; *в* — многочисленные эозинофилы в клеточном инфильтрате портального тракта; *г* — фиброз центральной вены и перисинусоидальный фиброз (метаболический); *г* — внутриклеточный холестаз; *е* — множество сидерофагов в портальной строме и в синусоидах.

а, б — полутонкие срезы, окраска реактивом Шиффа и азуром II; *в, г, е* — окраска гематоксилином и эозином; *г* — окраска по ван Гизону. Увеличение: *а, б, г* — $\times 200$; *в, г* — $\times 300$; *е* — $\times 150$.

шинство пациентов в возрасте от 16 до 30 лет использовали их от нескольких месяцев до 4 лет (чаще 1–3 года), старше 30 лет — 10 и даже 20 лет. Варьировали также показатели частоты инъекций наркотических веществ — от отдельных эпизодов до ежедневного использования. В группу сравнения вошли 56 пациентов с хроническими вирусными гепатитами, не имевших наркозависимости.

Вторая группа — 60 наблюдений (45 мужчин, 15 женщин) с хроническими вирусными гепатитами С (42 случая), В (11) и С+В (7) в сочетании с хронической описторхозной инвазией. Диагностика паразитоза включала клинические, биохимические и иммунологические методы, в первую очередь копроовоскопию и микроскопию желчи. Биологические свойства гельминта, прочные межпопуляционные отношения хозяина и паразита формируют персистирующий характер описторхоза. Всем пациентам проведена антигельминтная терапия билтрицидом, количество курсов колебалось от одного до трех. Преимуществами препарата являлись однократный прием и высокая активность по отношению к неполовозрелым особям гельминта, но одновременно он обладает выраженной токсичностью и многочисленными противопоказаниями. Дегельминтизации предшествовала желчегонная, десенсибилизирующая и дезинтоксикационная терапия. При снижении уровня АлАТ до нормальных значений проводился второй этап лечения — курс антигельминтных препаратов с последующей желчегонной и дезинтоксикационной терапией.

В *третью группу* вошли 39 пациентов с гемобластомами (29 мужчин, 10 женщин) в возрасте от 18 до 77 лет, из них 15 с острыми лейкозами и 24 с лимфопролиферативными заболеваниями. При наличии серологических маркеров HCV- и HBV-инфекций морфологические маркеры обнаружены в 25 случаях, из них в 22 — HBV и в 3 — HCV. Тотальная опухолевая инфильтрация печени исключала возможность выявления структурных маркеров вирусных инфекций. Для лечения пациентов с острыми лейкозами использовались антрациклиновые антибиотики, цитарабин, а также циклофосфамид, винкристин и преднизолон; при неагрессивных вариантах лимфопролиферативных заболеваний (неходжкинскими лейкозами и хроническим лимфолейкозом) в курс терапии входили преднизолон, алкилирующие препараты (циклофосфамид, лейкеран), растительные алкалоиды (винкристин или винбластин); при более интенсивных режимах применялись схемы с включением цисплатины, этопозида и митоксантирона.

Четвертая группа — 42 человека (31 мужчина, 11 женщин) в возрасте от 17 до 67 лет с серологическими маркерами HCV- и HBV-инфекций (HBV — у 16, HCV — у 18 и HCV+HBV — у

8 больных) и наличием «хронической болезни почек» I–V стадий, из них 1 пациент с хронической нефропатией почечного аллотрансплантата. При активном течении нефропатии проводилась интенсивная терапия глюкокортикоидами и цитостатическими препаратами. Циклофосфан назначали в виде ежемесячных пульсовых внутривенных введений в течение 3–6 мес в суммарной дозе от 2 до 6 г. Симптоматическая терапия включала гипотензивные, диуретические и противоанемические препараты. Всем пациентам проведена пункционная нефробиопсия, в 16 случаях (в том числе у 6 опийных наркоманов) — пункционная биопсия печени в целях определения показаний к антивирусной терапии и возможности включения в лист ожидания почечного аллотрансплантата (у 4 диализных пациентов).

Диагностический комплекс включал клинические, биохимические, иммуносерологические методы. Тестировали HBsAg, HBeAg, HBcAb, HBsAb, HBeAb, суммарные HCVAb, антитела к Core- и NS-антигенам вируса гепатита С; проводили полимеразную цепную реакцию на RNA HCV и DNA HBV в сыворотке крови.

Во всех наблюдениях выполнялось патоморфологическое исследование печени, преимущественно по данным пункционной биопсии, лишь у больных с гемобластомами в большинстве случаев (в 35 из 39) исследовали аутопсийный и в 4 случаях — биопсийный материал печени. Биопсия всегда предшествовала антивирусной терапии. Изучали парафиновые, полутонкие и ультратонкие срезы. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином в комбинации с реакцией Перлса, по ван Гизону с докраской эластических волокон резорцин-фуксином Вейгерта, ставили ШИК-реакцию. Полутонкие срезы окрашивали азуром II и реактивом Шиффа. Исследование проводили в универсальном микроскопе Leica DM 4000B (Германия). Микрофотографии получали с использованием цифровой фотокамеры Leica DFC 320 (Германия) и компьютерной программы Leica QWin. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца и исследовали в электронном микроскопе JEM 1010.

Результаты исследования и их обсуждение

Опийсодержащие препараты при наркомании

Значительную долю HCV- и HBV-инфицированных лиц составляют наркозависимые пациенты с внутривенным введением наркотиков. Как специфические (прямой цитопатический и иммуноопосредованный) эффекты вируса гепатитов С и В, так и токсические воздействия наркотических веществ реализуются преимущественно в структур-

ных изменениях паренхиматозных клеток. Один из важных феноменов, присущих HCV-инфекции, — микровезикулярная липидная инфильтрация гепатоцитов с характерной субплазмолеммальной локализацией, обнаруженная как при светооптическом (особенно на полутонких срезах), так и при электронно-микроскопическом исследовании (в 95% биопсийных материалов — при гепатите С и в 77% — при микст-гепатите С+В).

В половине образцов на фоне микровезикулярной липидной инфильтрации обнаружена также макровезикулярная липидная дистрофия гепатоцитов (рис. 1, а), которую мы связываем, в первую очередь, с токсическим поражением, обусловленным употреблением опийсодержащих веществ, а в ряде случаев — и алкоголя. Однако нельзя исключить и дополнительное влияние выявленного у 10 человек генотипа 3а HCV, вызывающего выраженный стеатоз печени [15].

У всех пациентов с хроническим гепатитом С и в меньшей степени с гепатитом С+В, ассоциированными с наркоманией, развивалась клеточно-инволютивная, преимущественно центрлобулярная, дистрофия гепатоцитов, подробно описанная нами ранее при моноинфекции HCV [3]. Она проявлялась парциальной или почти тотальной «опустошенностью» цитоплазмы гепатоцитов с участками полной электронной прозрачности цитоплазматического матрикса, обусловленной деструкцией цитоскелета и редукцией мембранных органелл, свободных рибосом, полисом и гликогена. Компенсаторная внутриклеточная регенерация гепатоцитов встречалась значительно реже, чем в популяции гепатоцитов при хронических вирусных гепатитах без опийного воздействия.

В морфогенезе поражений гепатоцитов у наркозависимых пациентов с хроническим гепатитом С+В большую роль, чем в группе сравнения, играла ацидофильная дегенерация гепатоцитов перипортальных и перицентральных зон. В 12 биоптатах печени выявлены альтернативные изменения гепатоцитов — очаги некробиоза, постнекротические гранулемы и в единичных биоптатах — постнекротические узлы-регенераты по типу нодулярной регенераторной гиперплазии. В трети образцов отмечено значительное расширение просветов центрлобулярных синусоидов, аналогичное пелиозу (рис. 1, б).

Особенность биоптатов печени наркозависимых пациентов с маркерами хронического гепатита С и С+В — выраженная гиперплазия лимфоидной ткани с формированием крупных лимфоидных агрегатов и фолликулов в портальной строме (80% случаев). При этом в общей популяции больных гепатитом С лимфоидные фолликулы обнаруживаются реже — примерно в половине наблюдений. Возможно, это связано с многократным реинфицированием наркозависимых пациентов вирусом гепатита С, отличающимся генотипическим раз-

нообразием. В 60% в составе клеточного инфильтрата портальных зон и в просветах синусоидов встречались эозинофилы (рис. 1, в), присутствие которых относят к маркерам лекарственного либо паразитарного поражения печени [6].

Важно отметить также развитие центрлобулярного фиброза, во многих случаях превалирующее над портальным и перипортальным фиброзом, значительный склероз стенок центральных вен, формирование пучков коллагеновых волокон в перивенулярной области по ходу синусоидов. При длительном употреблении наркотических веществ и, по-видимому, давнем инфицировании вирусом гепатита обнаружен выраженный фиброз с образованием портопортальных и портоцентральных септ с тенденцией к трансформации в цирроз печени.

Антигельминтный препарат бильтрицид при хроническом описторхозе

Описторхоз — важнейшая составляющая в структуре краевой патологии населения Западной Сибири, где в силу природных и социальных условий существует самый напряженный в мире очаг этой инвазии. В низовьях Иртыша и среднего течения Оби инвазивность населения достигает 76–100% [1]. Как правило, заболевание является результатом многократных заражений, и манифестация клинических проявлений описторхоза может возникать через годы и даже десятилетия, сопровождаясь сенсibilизацией организма антигенами описторхисов, а также токсическим воздействием продуктов их жизнедеятельности.

Проведенный нами сравнительный клинкоморфологический анализ включал следующие три группы пациентов: хронический вирусный гепатит, хронический гепатит с описторхозной инвазией и сочетанная патология после антигельминтной терапии бильтрицидом.

У больных хроническим вирусным гепатитом в сочетании с описторхозом ведущими клиническими синдромами являлись астеновегетативный, абдоминальный болевой, холестатический и аллергический; отмечена высокая частота поражения других органов пищеварительной системы — желчевыводящих путей, желчного пузыря, поджелудочной железы, желудка и двенадцатиперстной кишки. Обращал внимание часто выявляемый синдром холестаза (39% случаев, что в 2 раза превышало показатели группы с вирусными гепатитами без описторхоза), который проявлялся сильным кожным зудом и желтухой, а также высокой активностью щелочной фосфатазы и гипербилирубинемией. После приема бильтрицида развивался выраженный астеновегетативный синдром, усиливался абдоминальный болевой, появлялись биохимические маркеры цитолиза (повышение уровня аминотрансфераз). В дальнейшем в динамике УЗИ обнаруживались призна-

ки диффузного фиброза печени и поджелудочной железы, что отражало фиброгенный эффект препарата, ассоциированный с его гепатотоксическими свойствами.

В результате сравнительного патоморфологического исследования выделены ведущие структурные особенности, характерные для хронического вирусного гепатита, сочетанного с хроническим описторхозом, в условиях антигельминтной терапии: увеличение степени внутри- и внеклеточного холестаза, заметная тенденция к альтернативным реакциям (некробиозы, некрозы, постнекротические и лекарственные гранулемы), а также холангит с деструкцией эпителиоцитов и перидуктальной полиморфной инфильтрацией с присутствием эозинофилов. Следует подчеркнуть, что после курсов антигельминтной терапии бильтрицидом, особенно повторных, имелась отчетливая тенденция к развитию центрального, перисинусоидального и мультилобулярного фиброза (рис. 1, з) с последующей трансформацией в цирроз печени.

Программная полихимиотерапия при гемобластозах

К основным причинам поражения печени у онкогематологических больных относят токсическое воздействие химиотерапии и других лекарственных препаратов, опухолевую инфильтрацию, интоксикацию, патогенетически обусловленные течением гемобластоза и его инфекционных осложнений, а также высокую частоту инфицирования вирусами гепатита вследствие большого количества парентеральных вмешательств на фоне иммуносупрессивного состояния [12].

При опухолевой инфильтрации печени (29 случаев из 39) превалировали клинические синдромы, связанные с прогрессированием основного заболевания: опухолевая интоксикация, гиперпластический и геморрагический синдромы, гепатоспленомегалия, повышенный уровень билирубина и aminотрансфераз, а также снижение синтетической функции печени. Цитолитический синдром, отмеченный до начала противоопухолевой терапии, в 20% наблюдений прогрессировал после введения цитостатических препаратов. Возможно, одним из механизмов прогрессирования является реактивация вирусной инфекции, индуцируемая кортикостероидами [8]. Повышение содержания билирубина и активности aminотрансфераз в динамике противоопухолевой терапии расценивалось как маркер лекарственно-индуцированного токсического повреждения печени в результате полихимиотерапии.

Исследование образцов печени позволило выделить два варианта поражения — без опухолевой инфильтрации печени (10 случаев) и с ее наличием (29 наблюдений, из них в 9 — тотальная опухолевая инфильтрация). При тотальном опухолевом поражении отмечены интенсивное

распространение бластных клеток в портальных трактах, синусоидах, формирование крупных очагов в паренхиме и перивенулярных «муфт». В динамике полихимиотерапии опухолевая инфильтрация значительно редуцировалась. У пациентов без опухолевого поражения печени выявлялась скудная или умеренная лимфомакрофагальная инфильтрация портальных зон.

Во всех случаях развивалась выраженная диффузная дистрофия паренхиматозных клеток печени, обычно смешанного генеза, доминировала макроvesикулярная липидная инфильтрация гепатоцитов. Более выраженный стеатоз наблюдался у пациентов, получавших цитостатическую терапию.

Во всех образцах печени имелись признаки холестаза. У пациентов без ее опухолевого поражения он ограничивался внутриклеточной локализацией (рис. 1, д). На фоне опухолевой инфильтрации холестаз был выраженным и сочетанным — внутри- и внеклеточным, с расширением желчных капилляров и наличием в их просветах желчных тромбов. В патогенезе внутриклеточного и каналикулярного холестаза, вероятно, играет роль не только эффект цитостатической терапии, инициирующей прогрессирующую деструкцию эпителия желчных протоков и гибель гепатоцитов, но и опухолевая обструкция желчных капилляров и холангиол.

Обращало внимание накопление железосодержащего пигмента в цитоплазме гепатоцитов, портальных и интрасинусоидальных макрофагах и эндотелиоцитах, более выраженное у пациентов, которым проводилась интенсивная заместительная терапия — многочисленные гемотрансфузии. В одном из наблюдений обнаружен почти тотальный гемосидероз гепатоцитов с деградацией части клеток, а также внутридольковые скопления сидерофагов, формирующие гранулемы.

У многих больных выявлены различные по размерам очаги некробиоза, как правило, без перифокальной воспалительно-клеточной реакции, а в условиях интенсивной полихимиотерапии — обширные колликвационные центрлобулярные некрозы и склероз центральных вен с формированием перивенулярного и диффузного перисинусоидального фиброза, характерного для токсического повреждения печени.

В целом при гемобластозах цитостатическая терапия, опухолевая интоксикация и в большинстве случаев опухолевая инфильтрация печени определяют развитие стеатоза, сочетанного внутри- и внеклеточного холестаза, центрлобулярного некроза гепатоцитов и метаболического фиброза.

Иммуносупрессивная терапия хронического гломерулонефрита

Выраженные клинические проявления хронического гепатита часто отсутствовали; повышение

уровня аминотрансфераз, обычно в пределах 2–3 норм, тестировано у 25% пациентов. Поражение почек чаще проявлялось нефротическим синдромом в сочетании с артериальной гипертензией (20 человек), у остальных имел место мочевого синдром, также преимущественно (15 случаев) в сочетании с артериальной гипертензией.

Патология почек у HCV- и HBV-инфицированных больных может рассматриваться с позиций системного инфекционного процесса как составляющие его пато- и морфогенеза (что подтверждается в том числе данными исследования биоптатов печени и почек у одного и того же пациента).

В половине биоптатов почек больных с серологическими маркерами гепатита С формировались лимфоидные агрегаты и фолликулы. При проведении в этих случаях иммуногистохимического исследования с моноклональными антителами к NS3-антигену HCV в тубулярных эпителиоцитах обнаружена отчетливая положительная реакция. При наличии серологических маркеров HBV-инфекции в части образцов выявлялась перстневидная трансформация ядер подоцитов и тубулярных эпителиоцитов (структурный маркер HBsAg). В целом в нефробиоптатах пациентов с маркерами HCV- и HBV-инфекций доминировала дистрофия с последующей атрофией канальцевого эпителия в сочетании с прогрессирующим фиброзом интерстиция. Вероятно, токсический эффект иммуносупрессивной терапии ассоциирован преимущественно с дегенеративно-дистрофическими изменениями гломерулярного компартмента, а вирусопосредованный эффект — с тубулярной системой.

При исследовании биоптатов печени привлекала внимание морфологическая монотонность популяции гепатоцитов, что позволяет говорить о снижении реактивности органа в результате не только хронической болезни почек, но и лекарственно-индуцированного патоморфоза. К ведущим патоморфологическим изменениям, обнаруженным в биоптатах печени, относятся дистрофия гепатоцитов, различная степень выраженности клеточной инфильтрации и фиброзных изменений.

Среди дистрофических изменений доминировали липидная инфильтрация гепатоцитов, преимущественно макровезикулярная, а в условиях HCV-инфекции — и микровезикулярная. Обращал внимание внутриклеточный холестаз с преимущественной локализацией в перипортальных гепатоцитах. У пациентов, находящихся на программном гемодиализе, в биоптатах печени отмечен выраженный гемосидероз — гранулы гемосидерина в большом числе гепатоцитов, особенно в перипортальной зоне, и сидерофагах (рис. 1, *е*). На месте дегенерирующих гемосидеринсодержащих гепатоцитов формировались гранулемоподобные скопления мононуклеарных клеток.

Во всех исследованных биоптатах имела место слабо выраженная мононуклеарная (преимущественно лимфоцитарная, иногда с небольшим количеством эозинофилов) клеточная инфильтрация портальных трактов, в некоторых случаях — с распространением в паренхиме. Фиброз в большинстве случаев носил умеренный характер, при этом всегда доминировал центральный фиброз, затем перисинусоидальный и в меньшей степени портальный и перипортальный. Цирроз печени диагностирован у одного больного (опийзависимого), признаки трансформации в цирроз печени обнаружены также у одного.

При наличии серологических маркеров HBV-инфекции в биоптатах печени отмечались значительная анизокария, единичные клетки с перстневидными и вакуолизированными ядрами, а также двуядерные гепатоциты; кроме того, в 4 случаях выявлены тельца Каунсильмена. В 4 наблюдениях при положительной реакции на РНК HCV формировались лимфоидные агрегаты и фолликулы. Редкая выявляемость в ткани печени морфологических маркеров HCV- и HBV-инфекций обусловлена, по-видимому, внепеченочной репликацией вирусов гепатита и/или иммуносупрессией.

В целом значительная часть структурно-функциональных изменений печени вызвана, вероятно, комплексом проводимых лечебных мероприятий, в том числе иммуносупрессивной терапией и программным гемодиализом. С этим связаны, в первую очередь, следующие проявления: отсутствие присущей популяции гепатоцитов фенотипической гетерогенности; макровезикулярная липидная инфильтрация; внутриклеточный холестаз, который вызывает непосредственное повреждение гепатоцитов, создавая порочный круг в синтезе и экскреции желчи; гемосидероз печени с последующей деструкцией гепатоцитов как результат гемотрансфузий и применения железосодержащих препаратов, а также фиброз центральных вен и перисинусоидальный фиброз, являющиеся универсальными маркерами токсического воздействия.

Ультроструктурный анализ гепатоцитов

При ультроструктурном анализе биоптатов печени пациентов всех групп отмечены достаточно стереотипные изменения ультроструктурной организации паренхиматозных клеток, лишь часть из которых сохраняла нормальную внутриклеточную структуру; доминировали клетки с признаками дистрофии. К особенностям ультроструктурной реорганизации гепатоцитов относились редукция белоксинтезирующего компартмента и увеличение структурной плотности гладкой цитоплазматической сети, представленной полиморфными везикулами или узкими извилистыми канальцами (рис. 2, *а*), что отражает напряжение метаболических процессов биотрансформации ксенобиотиков.

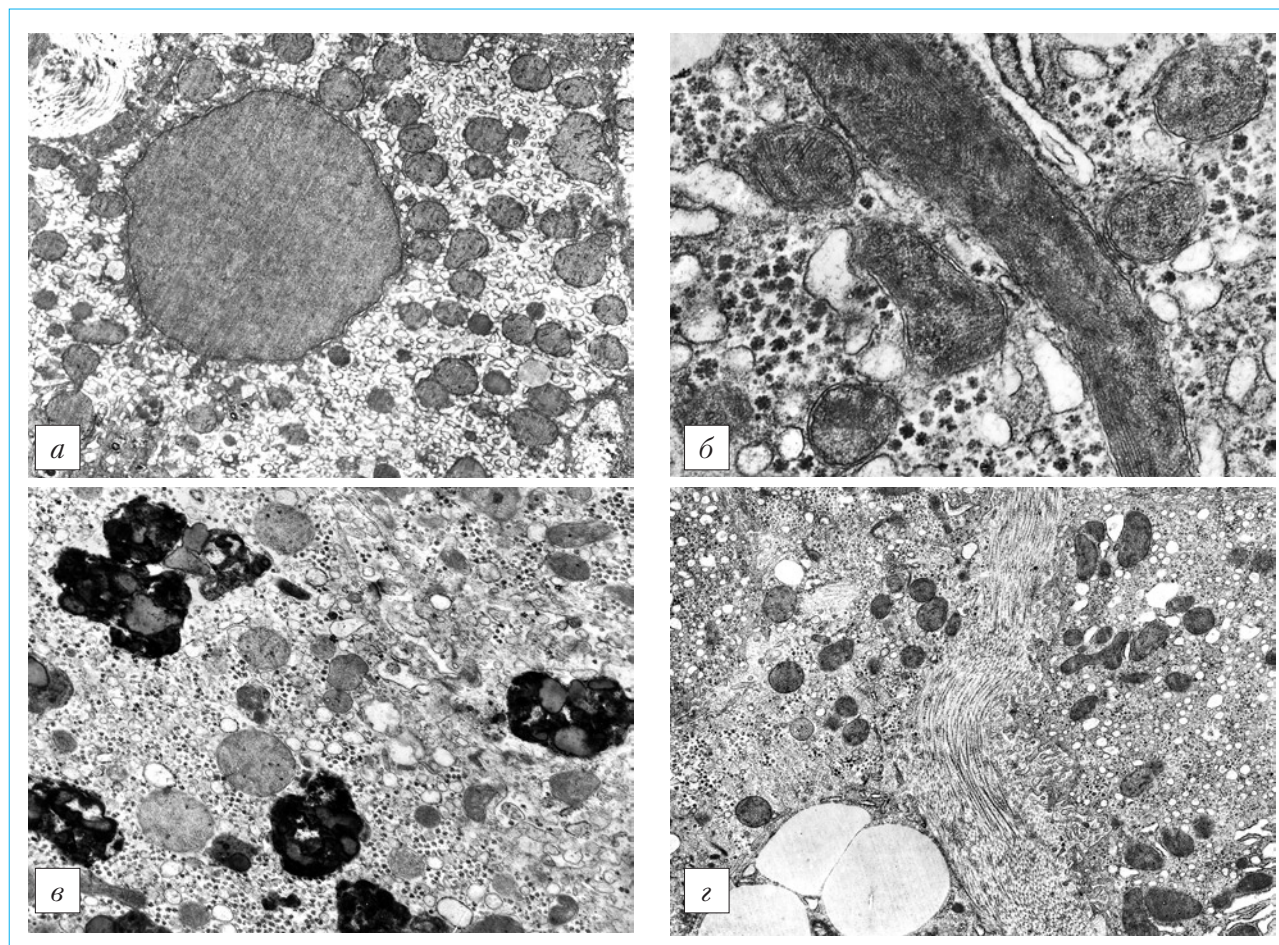


Рис. 2. Ультраструктурная характеристика гепатоцитов при токсических воздействиях в сочетании с хронической HCV- и HBV-инфекцией: а, б — опийная наркомания; в, г — хронический описторхоз, лечение бильтрицидом. Электронограммы.

а — гиперплазия агранулярной цитоплазматической сети, $\times 6000$; б — фрагмент мегамитохондрии, $\times 15\,000$; в — крупные аутофагосомы, содержащие компоненты желчи, $\times 10\,000$; г — коллагеновые фибриллы в пространстве Диссе, многочисленные складки цитолемм гепатоцитов, $\times 4000$.

Среди стереотипных изменений ультраструктуры гепатоцитов важная роль принадлежит повреждению митохондрий (значительное уменьшение плотности крист и их деформация, снижение электронной плотности матрикса с его очаговым или тотальным лизисом, а также вакуолизация с последующим формированием осмиофильных резидуальных структур). Выявление полиморфных мегамитохондрий (рис. 2, б), иногда с параллельными, плотно упакованными кристами, свидетельствует об индукции компенсаторных реакций. Кроме того, необходимо отметить структурный контакт наружной мембраны некоторых митохондрий и липидных капель, обнаруживаемый во всех гепатоцитах — как с микро-, так и с макровезикулярной липидной инфильтрацией, отражающий, видимо, активные внутриклеточные метаболически-энергетические взаимодействия.

При развитии холестатического синдрома в цитоплазме гепатоцитов обнаруживались компоненты желчи — крупные гранулы с гетерогенным хлопьевидным содержимым, расположенные не

только вблизи билиарных полюсов, но и диффузно в цитоплазме клеток. При нарушении эвакуации желчесодержащих гранул с участием лизосом формировались вторичные фагосомы в виде крупных осмиофильных конгломератов (рис. 2, в), которые затем трансформировались в гетерогенные резидуальные тельца.

Коллагенизация пространств Диссе — перисинусоидальный фиброз (рис. 2, г) — сочеталась с фиброгенной трансформацией звездчатых клеток. При выраженном перигепатоцеллюлярном фиброзе привлекали внимание гепатоциты с особым фенотипом — округлой формы, с многочисленными микроворсинками латеральных плазмолемм, увеличивающими площадь поверхности гепатоцита, с большим количеством α -гликогена в перинуклеарной и центральной части цитоплазмы и гиперплазией митохондрий. Эти ультраструктурные признаки соответствуют особенностям фетального фенотипа гепатоцитов и отражают, по-видимому, компенсаторную перестройку клетки с определенной структурно-функциональной

«автономизацией» в условиях модификации межклеточного матрикса.

Заключение

Печень — мультифункциональный орган, играющий основную роль в метаболизме, биосинтезе, экскреции, секреции и детоксикации, которые требуют больших энергетических затрат, в связи с чем печень является высокоаэробной, кислородзависимой тканью, весьма чувствительной к аноксии и восприимчивой к ишемии [14]. В большинстве случаев нарушений печеночной гемодинамики ишемия развивается в центростремительных зонах, что сопровождается повреждением центростремительных гепатоцитов и формированием центрального (метаболического) фиброза, включающего фиброз стенок центральной вены, перивентрикулярный и перисинусоидальный фиброз.

Липидная инфильтрация, особенно макрофагальная, — один из универсальных маркеров токсического воздействия (алкоголь, лекарственные препараты, токсические вещества), метаболических нарушений (сахарный диабет, болезнь Вильсона). С одной стороны, липидная инфильтрация цитоплазмы сопровождается минимизацией функции гепатоцита и при длительном воздействии повреждающего фактора приводит к гибели гепатоцитов, с другой стороны, это может быть аварийной репаративной реакцией клетки, обеспечивающей сохранение клеточной популяции и геометрии органа. Показано, что даже при выраженной жировой дистрофии гепатоцита сохраняется достаточно высокий уровень биосинтетических реакций в ядерном и цитоплазматическом компартментах [5].

Различные ксенобиотики, в том числе лекарственные препараты, метаболизируются в печени, при этом ведущую роль играет гладкая цитоплазматическая сеть, содержащая систему микросомальных ферментов, поэтому гиперплазия этой цитоплазматической органеллы является маркером усиленного метаболизма чужеродных веществ. Нередко гиперплазия гладкой цитоплазматической сети ассоциирована с редукцией белоксинтезирующего компартмента, что можно рассматривать как адаптивную перестройку биосинтетической функции для активации метаболической.

Исследование механизмов гепатотоксичности различных лекарственных препаратов и этанола [7, 13] свидетельствует о свободнорадикальном повреждении внутренней мембраны митохондрий, разобщении окисления и фосфорилирования и нарушении I комплекса дыхательной цепи, что приводит к уменьшению синтеза АТФ. Важная роль оксидативного стресса продемонстрирована также на модели ацетаминофеновой гепатотоксичности [10]: реактивные метаболиты ацетаминофена вначале истощают глутатион, а затем

связываются с клеточными протеинами, в том числе митохондриальными, что приводит к подавлению митохондриального дыхания, истощению АТФ, некрозу гепатоцитов и эндотелиоцитов синусоидов. Таким образом, предполагается, что формирование реактивных метаболитов ацетаминофена и связывание протеинов инициируют процесс повреждения, который в последующем может нарастать вследствие митохондриальной дисфункции.

В связи с этим наиболее патогномичным морфологическим маркером токсического поражения гепатоцитов являются ультраструктурные модификации митохондриального компартмента — нами выявлены деформация и деструкция крист, набухание матрикса и, как компенсаторная реакция, — образование мегамитохондрий. Появление гигантских митохондрий ранее описано при алкогольном поражении печени [6] и может также рассматриваться как маркер оксидативного стресса в результате токсического воздействия этанола, наркотических веществ и лекарственных препаратов.

Важно подчеркнуть, что в отличие от вирусассоциированного (преимущественно перипортального) поражения печени структурное выражение токсического влияния лекарственных препаратов и наркотических веществ реализуется в центростремительной зоне. Универсальные структурные маркеры гепатотоксического воздействия — макрофагальная липидная инфильтрация гепатоцитов, интрагепатоцеллюлярный холестаз, центростремительные некрозы, присутствие эозинофилов в клеточных инфильтратах и центральный (метаболический) и перисинусоидальный фиброз (см. таблицу). Внутриклеточная перестройка включает гиперплазию агранулярной цитоплазматической сети, ассоциированную с редукцией белоксинтезирующих органелл, а также деструкцию и компенсаторную гиперплазию митохондриального компартмента.

Особенностями структурной перестройки печени у наркозависимых пациентов являлись значительное снижение уровня внутриклеточной регенерации гепатоцитов, наиболее частое формирование лимфоидных агрегатов и развитие центростремительного пелиоза. Применение билирубина для лечения хронической описторхозной инвазии обуславливало значительный внутри- и внеклеточный холестаз, развитие холангита и дистрофически-некротических реакций. При гемобластозах в печени доминировали некротическая компонента, диффузный макрофагальный стезоз, клеточный и внеклеточный холестаз, деструкция дуктулоцитов и гемосидероз вследствие многочисленных гемотрансфузий. При хронической патологии почек в биоптатах печени отмечены структурные изменения, аналогичные предыдущей группе. Характерной особенностью является

Универсальные структурные маркеры лекарственно-индуцированного поражения печени

Мишени и основные феномены	Структурные маркеры
Гепатоциты	Стеатоз — макровезикулярный Холестаз — интрагепатоцеллюлярный и/или канальцевый Некробиоз и некроз централобулярный Ультраструктурные маркеры: • гиперплазия агранулярной цитоплазматической сети, ассоциированная с редукцией белоксинтезирующих органелл • деструкция и компенсаторная гиперплазия митохондрий, формирование мегамитохондрий • «автономизация» гепатоцитов с увеличением площади поверхности цитолеммы, обеспечивающая паренхиматозно-синусоидальный обмен в условиях перисинусоидального фиброза
Клеточная инфильтрация	Присутствие эозинофилов в клеточных инфильтратах портальных трактов и в синусоидах Гранулемы лекарственные: • постнекротические, • с многоядерными клетками, • сидерофагальные
Фиброз	Фиброз центральных вен (метаболический) Перицентральный фиброз Перисинусоидальный фиброз Цирроз печени
Синусоиды	Пелиоз (резкое расширение синусоидов) Накопление желче- и/или железосодержащих пигментов в клетках Купфера
Желчные протоки	Холангит (деструкция дуктального эпителия с перифокальной лимфоидной и эозинофильной инфильтрацией)

утрата полиморфизма клеток паренхимы в связи с цитотоксически обусловленным торможением биосинтетических процессов.

Выделены новые ультраструктурные феномены гепатотоксичности, которые можно отнести к компенсаторно-приспособительным реакциям гепатоцитов: взаимодействие гладкой и грануляр-

ной цитоплазматической сети, направленное на усиленный метаболизм ксенобиотиков, и «автономизация» гепатоцитов с увеличением площади поверхности цитолеммы, обеспечивающая паренхиматозно-синусоидальный обмен в условиях перисинусоидального фиброза.

Список литературы

1. Белобородова Э.И., Калюжина М.И., Тиличенко Ю.А. и др. Хронический описторхоз и пищеварительная система. — Томск, 1996. — 118 с.
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Фисенко В.П. Основные принципы метаболизма лекарств и безопасное применение парацетамола // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 1999. — Т. 9, № 2. — С. 83–88.
3. Непомнящих Г.И., Толоконская Н.П., Айдагулова С.В. и др. Ультраструктурные реакции клеточных популяций печени при действии РНК- и ДНК-геномных вирусов гепатита С+В // Бюл. eksper. биол. — 1999. — Т. 128, № 7. — С. 101–105.
4. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И., Буверов А.О. Лекарственные поражения печени // Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Изд. дом «М. Вест». — 2005. — С. 217–223.
5. Саркисов Д.С. Очерки истории общей патологии. — М.: Медицина, 1993. — 512 с.
6. Серов В.В., Лапши К. Морфологическая диагностика заболеваний печени. — М.: Медицина, 1989. — 336 с.
7. Ширяева А.П., Байдюк Е.В., Аркадьева А.В. и др. Состояние дыхательной цепи митохондрий печени крыс с экспериментальным токсическим гепатитом // Цитология. — 2007. — Т. 49, № 2. — С. 125–132.
8. Barth C., Bosse A., Andus T. Severe acute cholestatic hepatitis by infiltration of monoclonal plasma cells in multiple myeloma // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 43, N 10. — P. 1129–1132.
9. Holt M.P., Ju C. Mechanisms of drug-induced liver injury // AAPS J. — 2006. — Vol. 8, N 1. — P. 48–54.
10. Jaeschke H., Knight T.R., Bajt M.L. The role of oxidant stress and reactive nitrogen species in acetaminophen hepatotoxicity // Toxicol. Lett. — 2003. — Vol. 144, N 3. — P. 279–288.
11. Kasper H.-U., Drebber U., Hirsch I., Dienes H. Morphologische Veränderungen der medikamenteninduzierten Leberschädigung // Pathologie. — 2006. — Vol. 27. — P. 175–181.
12. Lasure T., Miceli-Richard C., Sellam J. et al. Small hepatic vein involvement in IgG multiple myeloma: a very unusual pattern of liver infiltration // Virchows Arch. — 2007. — Vol. 450, N 1. — P. 127–129.
13. Lee W.M. Drug-induced hepatotoxicity // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349, N 5. — P. 474–485.
14. Malhi H., Gores G.J., Lemasters J.J. Apoptosis and necrosis in the liver: A tale of two deaths? // Hepatology. — 2006. — Vol. 43. — P. 31–44.
15. Rubbia-Brandt L., Leandro G., Spahr L. et al. Liver steatosis in chronic hepatitis C: a morphological sign suggesting infection with HCV genotype 3 // Histopathology. — 2001. — Vol. 39. — P. 119–124.