

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ ХОЛЕСТАЗАХ (КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

М.Д.Кашаева*, А.В.Прошин***, К.В.Гаврилова*, Л.Г.Прошина*, Д.А.Швецов*, А.В.Шония*

ANALYTICAL REVIEW OF PATHOGENETIC, STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN THE LIVER CAUSED BY CHOLESTASIS (CLINICAL, FUNCTIONAL AND MORPHOLOGICAL STUDY)

M.D.Kashaeva*, A.V.Proshin***, K.V.Gavrilova*, L.G.Proshina*, D.A.Shvetsov*, A.V.Shonia*

*Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, kashaevamrd@mail.ru

**Городская клиническая больница им. В.В.Вересаева, Москва, net_proshin@mail.ru

Исследованы структурно-функциональные изменения печени у 120 пациентов с неопухолевыми холестазисами, которые находились на лечении в областной и центральной городской клиниках Великого Новгорода с 2017 по 2019 гг. По длительности холестазиса выделены две группы пациентов: первая — 75 человек с 10–14-дневным холестазисом и вторая — 45 человек с 3–6-недельным холестазисом, группы сопоставимы по полу и возрасту. Были изучены первичные и повторные биопсии печени до и после декомпрессии. Цифровые данные подвергались обработке методами вариационной статистики по Фишеру—Стъуденту. У пациентов первой группы наблюдается центролобулярный билирубиностаз и накопление желчных кислот в гепатоцитах, звездчатых ретикулоэндотелиоцитах, желчных канальцах и протоках. Гепатоциты подвергаются дистрофии и некротическим изменениям (функциональная клеточная масса $12,356 \pm 0,928$). У пациентов второй группы с длительным холестазисом увеличиваются холестатические процессы, некрозы гепатоцитов (функциональная клеточная масса, $6,517 \pm 1,012$), образуются ложные желчные ходы. Развивается перипортальный фиброз, неполный септальный цирроз и позже — вторичный билиарный цирроз печени. При повторных биопсиях в первой группе после декомпрессии происходит уменьшение билирубиностаза, общая структура печеночной дольки умеренно восстанавливается. Во второй группе длительных холестазисов в портальных трактах остаются склеротические изменения, фиброзные процессы, гистиолимфоцитарная инфильтрация и пролиферирующий билиарный эпителий. Поэтому мониторинг состояния ткани печени при первичных и повторных биопсиях обеспечивает объективный контроль изменений гистологии печени до и после декомпрессии и позволяет определять эффективность проводимого лечения, что имеет первостепенное значение для прогноза заболевания и выбора тактики консервативного и оперативного лечения.

Ключевые слова: неопухолевые холестазисы, биопсия печени, морфология, гепатоциты

Для цитирования: Кашаева М.Д., Прошин А.В., Гаврилова К.В., Прошина Л.Г., Швецов Д.А., Шония А.В. Аналитический обзор патогенетических и структурно-функциональных изменений печени при холестазисах (клинико-функционально-морфологическое исследование) // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2022. №1(126). С.56-61. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1\(126\).56-61](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1(126).56-61)

The structural and functional changes in the liver among 120 patients with non-neoplastic cholestasis treated in the regional and central city clinics of Veliky Novgorod from 2017 to 2019 have been studied. According to the duration of cholestasis, two groups of patients were identified: the first one was 75 people with 10–14 days of cholestasis and the second one was 45 people with 3–6 weeks of cholestasis; the groups are comparable in gender and age. Primary and repeat liver biopsies have been studied before and after decompression. The digital data have been processed by the methods of variation statistics according to the Fisher-Student's. In patients of the first group, centrilobular bilirubinostasis and accumulation of bile acids in hepatocytes, stellate reticuloendotheliocytes, bile vessels and ducts were observed. Hepatocytes underwent degeneration and necrotic changes (functional cell mass was 12.356 ± 0.928). In patients of the second group with prolonged cholestasis, cholestatic processes, hepatocyte necrosis increased (functional cell mass was 6.517 ± 1.012), and false bile ducts were formed. Periportal fibrosis, incomplete septal cirrhosis, and later secondary biliary cirrhosis developed. With repeated biopsies in the first group, after decompression, there was a decrease in bilirubinostasis, the general structure of the hepatic lobule was moderately restored. In the second group of long-term cholestasis, sclerotic changes, fibrotic processes, histiolympocytic infiltration, and proliferating biliary epithelium remained in the portal tracts. Thus, monitoring the state of liver tissue during primary and repeated biopsies provides an objective control of changes in liver histology before and after decompression and allows determining the effectiveness of the treatment, which is of paramount importance for the prognosis of the disease and the choice of tactics for conservative and prompt treatment.

Keywords: non-neoplastic cholestasis, liver biopsy, morphology, hepatocytes

For citation: Kashaeva M.D., Proshin A.V., Gavrilova K.V., Proshina L.G., Shvetsov D.A., Shonia A.V. Analytical review of pathogenetic, structural and functional changes in the liver caused by cholestasis (clinical, functional and morphological study) // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2022. №1(126). P.56-61. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1\(126\).56-61](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1(126).56-61)

Цель работы: улучшение диагностического алгоритма и изучение структурных изменений ткани печени морфометрическими методами до и после декомпрессионных операций на желчных путях при холестазах неопухоловой этиологии.

Введение

На современном этапе деятельности в гепатологии достаточно актуальным является создание оптимального алгоритма диагностики и лечения пациентов с холестазом [1, 2]. Среди основных причин, вызывающих застой желчи, в 72% случаев выделяют желчнокаменную болезнь, стриктуру большого сосочка двенадцатиперстной кишки — в 29%, панкреатит — в 27%, сдавление рубцами внепеченочных желчных путей — в 15% и поражение протоков при инвазии паразитов — в 4% [2,3]. Данные заболевания при неблагоприятных условиях приводят к желчной гипертензии и холестатическим процессам. Степень тяжести клинического течения, периода после операции, морфологических расстройств, процент осложнений и летальность тесно связаны с длительностью холестаза и степенью билирубинемии [3,4]. Своевременность поставленных задач определяется сложностями диагностики и лечения холестаза, их осложнений, а также высокой летальностью, которая находится в пределах от 7% до 68%. Также отмечается большой процент послеоперационной летальности, так, в возрастной группе старше 70 лет она составляет 33% [5]. Печень является не только наиболее крупной экзокринной и эндокринной железой, но и ведущим органом с множеством функций, влияющих на все виды обмена веществ и обеспечивающих гомеостаз. Благодаря функциональным межсистемным взаимоотношениям печени создается единая совокупность биохимических и энергетических процессов, обеспечивающих обмен белков, жиров, углеводов, витаминов, гормонов, пигментов, а также выполнение функции дезинтоксикации [6]. Цепочка взаимосвязей функций печени между собой и с другими органами настолько прочная, что потеря даже одной из них приводит к выпадению всех остальных форм деятельности. Последствиями подобных функциональных сбоев будут многочисленные патогенетические механизмы, ведущие к полной дисфункции печени [7,8].

Ключевым фактором в механизме повреждения печени является нарушение обменных процессов самих гепатоцитов на клеточном и субклеточном уровнях и активности синусоидальных клеток печени, обеспечивающих очищение и дезактивацию антигенов, иммунных комплексов, бактерий и токсинов, продуктов обмена веществ. Очевидно, детоксикационная функция печени является главенствующей для формирования защитных реакций организма к различным патологическим воздействиям. Вероятность развития критической дисфункции печени возникает при разрушительном влиянии на печень любых факторов, повреждающих гепатоциты [9].

Пусковым механизмом для деструктивных процессов гепатоцитов является образование механи-

ческого блока, нарушающего нормальное движение желчи из печени в желчеотводящие протоки. Возникшая билиарная окклюзия способствует увеличению внутрипротокового давления в проксимальных желчных путях. Агрессивные компоненты желчи диффундируют сквозь межклеточные щели растянутых желчных канальцев, накапливаются между печеночными балками, в синусоидальных пространствах, проникают в гепатоциты, и в итоге попадают в лимфатические и кровеносные капилляры [10,11]. Внезапное перекрытие просвета желчных протоков и застой желчи способствуют выраженным деструктивным изменениям гепатоцитов, стаз желчи приводит к холангиту, а накопление продуктов обмена — к эндотоксикации [12,13].

Большие сроки холестаза способствуют возникновению значительных дефектов в структуре печени, что проявляется потерей функциональной способности печени. В таких условиях становится понятно, что самая ранняя и объективная диагностика возникающих структурно-функциональных расстройств влияет на тактику лечения и прогноз заболевания. Самым информативным способом диагностики появившихся структурных изменений является морфологическое исследование, позволяющее проводить своевременное и полноценное лечение [13,14]. В связи с этим с целью улучшения диагностики и эффективности лечения мы исследовали структурные изменения ткани печени морфометрическими методами до и после декомпрессионных операций на желчных путях при холестазах неопухоловой этиологии.

Материалы и методы исследования

Программа клинического исследования согласована с локальным этическим комитетом ИМО НовГУ по экспертизе диссертационных исследований (протокол №1-2019 от 12 сентября 2019 г.). Исследованы интраоперационные биопсии у 120 пациентов с холестазом неопухоловой этиологии, лечившихся в клинических стационарах Великого Новгорода в течение трех лет (2017-2019 гг.). Холестатические процессы развивались в 47,5% случаев (57 человек) при желчекаменной болезни, хронический панкреатит выявлен у 27,5% (33 человека), рубцовые стриктуры и склерозирующие холангиты отмечались в 14,2% (17 человек), стеноз большого дуоденального сосочка — у 10,8% (13 человек). Интервал возрастов пациентов находился в пределах от 20 до 84 лет. Численность пациентов по полу была в соотношении 33% (40 человек) мужчин и 67% (80 человек) — женщин. В соответствии с длительностью течения холестаза выделены две группы пациентов: первая — 75 человек с 10–14-дневным холестазом и вторая — 45 человек с 3–6-недельным холестазом.

Были изучены первичные и повторные биопсии печени у больных с холестазом различной длительности до и после декомпрессионных операций на желчных путях. У десяти (пять из первой и пять из второй группы) пациентов были выполнены пункционные биопсии на четвертый день после операции, и

у всех поступивших и оперированных больных производили пункционные биопсии через три недели после декомпрессии. При пункции печени с помощью иглы Менгини извлекали столбики высотой 10 мм и диаметром 2 мм, далее материал фиксировали в 10% растворе формалина, проводили по батарею в лабораторном автоматическом аппарате АТ-4, готовили парафиновые блоки, формировали срезы толщиной 5 мкм при помощи микротомы. Срезы окрашивали по общепринятой методике гематоксилином и эозином, пикриновой кислотой и кислым фуксином по методике Ван Гизона. Для определения железа и гемосидерина использовали гистохимические исследования по методу Перлса. Для выявления жиров и липидов применяли окраску суданом III. Реактивные изменения тканей определяли при анализе срезов печени при помощи программы ImageJ. Подсчет клеточных элементов проводили с помощью морфометрической сетки.

В процессе анализа гистологических препаратов определяли суммарное число гепатоцитов, двухъядерных клеток, капилляров и соединительной ткани, жировых включений, участков некроза, число свободных точек, измеряли средний диаметр гепатоцитов и их ядер. Для анализа полученных данных определяли такие расчетные показатели, как паренхиматозная плотность, функциональная клеточная масса, ядерная масса, индекс массы двухъядерных клеток, функциональный ядерно-цитоплазматический индекс. Для сравнения результатов морфометрии при холестазах с нормой в качестве контрольной группы взяты кусочки ткани печени 15 умерших от дорожно-транспортных происшествий, не имеющих какую-либо патологию печени, их средний возраст составил 40-50 лет, мужчин и женщин было равное количество. Расчеты показателей производили с использованием программы (3D)HISTECH, с помощью цифрового анализа изображений, также использовали разработанную авторами компьютерную программу анализа гистологических препаратов с нейросетью. Цифровые данные, набранные в ходе исследования, подвергались обработке методами вариационной статистики по Фишеру—Стъуденту, определяли средние значения и их ошибки. Результаты считались достоверными при соответствии уровня значимости условию $p = 0,023$. В дальнейшем проводилась аналитическая работа, сравнительная оценка структурно-функционального состояния печени при холестазах различной длительности с учетом этиологии, клинические и морфологические сопоставления гистологической картины до и после декомпрессии билиарного тракта.

Результаты исследования и их обсуждение

В первой группе пациентов длительность заболевания составила 10-14 дней, отмечался болевой синдром в правом подреберье, желтушность, гипертермия до 38°, уровень общего билирубина был в пределах от 90 до 400 мкмоль/л, причиной холестаза являлся холедохолитиаз, в качестве декомпрессии проводили холецистэктомию и холедохолитотомию. При анализе структурных изменений

по данным гистологии выявлялся центрлобулярный холестаз. При билирубинемии до 100 мкмоль/л в некоторых гепатоцитах, звездчатых ретикулоэндотелиоцитах печени и желчных протоках третьей зоны имеются мелкозернистые включения билирубина, гиалоплазма гепатоцитов только в третьей зоне была мутная.

При определении значений билирубина до 300 мкмоль/л отмечается более значительный холестаз, увеличивается количество гепатоцитов и звездчатых ретикулоэндотелиоцитов с более массивными включениями билирубина в виде комков разных размеров, встречаются печеночные клетки, целиком заполненные билирубином, появляются билирубиновые включения в гепатоцитах второй зоны в виде мелких включений. В третьей зоне определяются гепатоциты с признаками белковой дистрофии, стенки вен в центре дольки и синусоидных капилляров соприкасаются в связи с низким давлением. В случае повышения уровня общего билирубина до 400 мкмоль/л и выше центрлобулярный холестаз распространяется на первую и вторую зону печеночной дольки, выявляется чрезвычайно выраженный холестаз третьей зоны, большая часть клеток печени и звездчатых ретикулоэндотелиоцитов содержат объемные гранулы билирубина, некоторые из них тотально заполняются желчью и подвергаются некрозу. Определяется застой желчи в желчных канальцах, они расширены, содержат желчные тромбы. Внутри дольки видны очаги некрозов, желчь диффундирует в межклеточные пространства, образуются желчные озерца, вокруг которых формируется воспалительный инфильтрат из лейкоцитов и макрофагов, имеется некоторое количество регенерирующих гепатоцитов. Диаметр портальных трактов увеличен, хорошо определяются участки гиперплазии соединительной ткани вдоль протоков с гистиолимфоцитарной инфильтрацией, которая перемещается за границы портальных трактов, есть скопления фибробластов, пролиферация билиарного эпителия (рис.1).

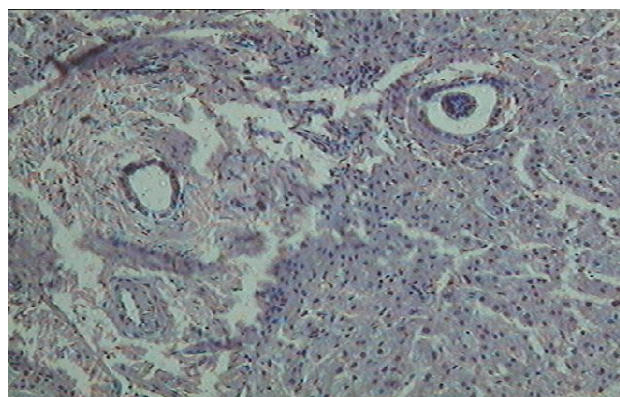


Рис.1. Ткань печени пациентов первой группы. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 150$

Данные морфометрии подтверждают наличие жировой и гидрической дистрофии печеночных

клеток, так, происходит снижение паренхиматозной плотности ($0,467 \pm 0,019$) за счет выраженного расширения синусоидов и желчных проточков, уменьшение функциональной клеточной ($12,356 \pm 0,928$) и ядерной массы ($13,588 \pm 0,726$), показатель средней площади среза гепатоцитов ($219,428 \pm 10,567$) умеренно повышается (см. табл.). Таким образом, происходит угнетение обновления паренхимы, и гепатоциты функционируют за счет внутренних резервов, а снижение паренхиматозной плотности говорит об ухудшении функциональной способности гепатоцитов на фоне холестаза.

Во второй группе больных длительность заболевания составила 3-6 недель; причинами холестазов являлись желчнокаменная болезнь с длительным анамнезом, холедохолитиаз, стриктуры внепеченочных желчных протоков, склерозирующие холангиты, хронический панкреатит, киста головки поджелудочной железы. Отмечались приступы боли в правом подреберье, рецидивирующая желтуха была на протяжении от двух до пяти лет, значения суммарного билирубина находились в диапазоне от 200 до 600 мкмоль/л. В этой группе пациентам, помимо холецистэктомии и холедохолитотомии, для устранения билиарной окклюзии проводили реконструктивные операции на желчных протоках, формировали билиодигестивные анастомозы. При рассмотрении гистологических препаратов в этой группе выявлено распространение желчеостаза во всех участках печеночной доли с накоплением желчных пигментов в клетках печени и клетках Купфера. При увеличении длительности билиарного застоя более массивным становилось поражение доли печени, выраженное скопление желчи наблюдалось уже в ее первой зоне. Отмечается переполнение билиарных проточков желчью, встречаются сгустки и микролиты. Увеличивается число печеночных клеток, пропитанных желчью, наблюдается их растворение, гибель и распад, появляются очаги некрозов, и вокруг очагов повреждения имеется пролиферативное воспаление (рис.2).

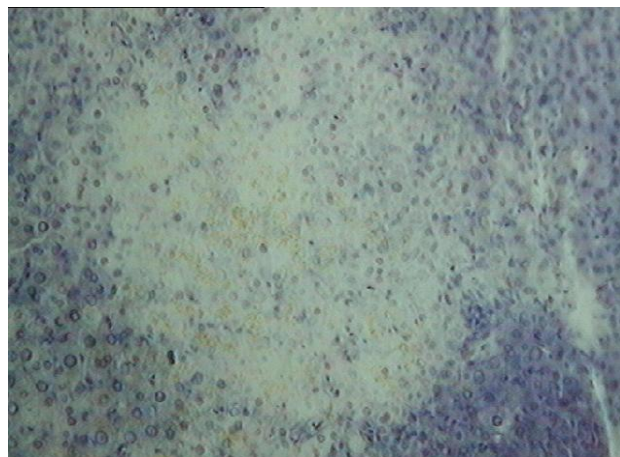


Рис.2. Ткань печени больных второй группы. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 150$

Рядом с некрозами в первой зоне печеночной доли видны регенерирующие гепатоциты. В печеночных клетках определяются явления внутриклеточного диспротеиноза и зернистой дистрофии. В пространстве, окружающем центральную вену, клетки печени подвержены некробиозу, а просвет этих вен расширен, наблюдается разрастание соединительной ткани в их стенках. Соединительная ткань разрастается в сторону синусоидов, просветы некоторых из них спавшиеся, а некоторых — расширены и заполнены эритроцитами. Элементы печеночной триады содержат массивные разрастания соединительной ткани с обширными лимфоцитарными воспалительными очагами, значительно выходящими за пределы одной доли, в некоторых участках образуются соединительнотканые интерпортальные перегородки, развивается фиброз печени. В случае развития у пациентов холангитов в воспалительном очаге появляется большое число нейтрофильных лейкоцитов и макрофагов, которые перемещаются на стенки желчных проточков и проникают в их просвет. В периферических участках трактов идет активное разрастание желчных канальцев и билиарного эпителия с образованием фиктивных желчных ходов.

Морфометрические данные исследования ткани печени при холестазах ($M \pm m$)

Группы больных	Паренхиматозная плотность	Функциональная клеточная масса	Ядерная масса	Индекс массы двухъядерных клеток	Ядерно-цитоплазматический индекс	Средняя площадь среза гепатоцитов
1-я группа 10-14 дней $n = 75$	$0,467 \pm 0,019$ $0,456-0,471$	$12,356 \pm 0,928^*$ $12,347-12,368$	$13,588 \pm 0,726^*$ $13,497-13,598$	$0,048 \pm 0,012^*$ $0,043-0,051$	$1,117 \pm 0,012$ $1,113-1,121$	$219,428 \pm 10,567$ $219,422-219,431$
2-я группа 3-6 недель $n = 45$	$0,311 \pm 0,026$ $0,308-0,315$	$6,517 \pm 1,012^*$ $6,511-6,558$	$8,114 \pm 1,180^*$ $8,107-8,123$	$0,026 \pm 0,017^*$ $0,024-0,029$	$1,077 \pm 0,013^*$ $1,065-1,089$	$168,386 \pm 7,239$ $168,299-168,411$
Контр. группа	$0,568 \pm 0,021$ $0,552-0,623$	$16,257 \pm 1,023$ $16,175-16,311$	$19,013 \pm 1,128$ $18,987-19,016$	$0,118 \pm 0,014$ $0,115-0,125$	$1,176 \pm 0,018$ $1,143-1,211$	$223,017 \pm 8,128$ $223,011-223,023$

* $p = 0,023$ в сравнении с контрольной группой.

Данные морфометрии показывают нарастание дистрофических и некротических процессов. Происходит достоверное уменьшение количества функционирующих гепатоцитов (средняя площадь среза гепатоцитов $(168,386 \pm 7,239)$ в единице объема печеночной ткани, функциональная клеточная масса $(6,517 \pm 1,012)$ снижается в два раза. Отмечается вакуолярная дистрофия, в третьей зоне долики отмечается полиморфноклеточная инфильтрация, некроз печеночных клеток, ядерная масса $(8,114 \pm 1,180)$ снижается в три раза, также идет снижение показателей паренхиматозной плотности $(0,311 \pm 0,026)$ (см. табл.). Происходит нарушение ядерно-плазматических соотношений, служащих основой нормального клеточного реагирования. Наличие двух и более ядерных клеток свидетельствует о хорошей регенераторной способности паренхимы печени и возможности противостоять патогенным факторам. У больных второй группы, напротив, наблюдается достоверное снижение количества двухядерных клеток $(0,026 \pm 0,017)$ в шесть раз, что говорит о довольно низких регенераторных потенциях. Наблюдаются участки некроза с полиморфноклеточной инфильтрацией. Характерная гистологическая картина подтверждается снижением функционального ядерно-цитоплазматического индекса $(1,0077 \pm 0,013)$ в 1,1 раз, уменьшается средняя площадь среза гепатоцитов в 1,7 раз, что доказывает интенсивность действия цитотоксических факторов и снижение регенераторных возможностей (см. табл.).

При исследовании гистологии повторных биопсий на четвертый день после декомпрессии билиарного тракта у пациентов первой группы отмечается незначительное снижение холестаза третьей зоны печеночной долики, билирубин здесь распределяется неравномерно, некоторые гепатоциты и звездчатые ретикулоэндотелиоциты заполнены крупными включениями билирубина, а некоторые — с включениями мелкозернистыми. Центральные вены и синусоиды расширены, переполнены эритроцитами, в определенных участках они содержат стазы и слипшиеся эритроциты, отмечается расширение печеночных артерий.

В процессе анализа биопсий второй группы пациентов через четыре дня после декомпрессии отмечается незначительное снижение холестаза во второй зоне печеночной долики и совершенно не изменившееся количество желчных пигментов в третьей зоне. Центральные вены и синусоиды переполнены эритроцитами, в некоторых участках имеются эритроцитарные тромбы, портальные тракты остались без изменений.

Исследование повторных биопсий через три недели после декомпрессии билиарного тракта у больных первой группы с небольшой билирубинемией показало значительное снижение холестаза третьей зоны долики и полное его исчезновение в остальных зонах долики печени. Сохраняются накопления желчных пигментов в гепатоцитах и звездчатых ретикулоэндотелиоцитах первой зоны долики в виде мелкой зернистости, некоторые гепатоциты центральной зоны имеют явления зернистой дистрофии, в других участках долики они обычного строения.

Центральные вены и синусоиды несколько расширены и содержат эритроциты, портальные тракты имеют обычное строение. Гистологический анализ биопсий пациентов первой группы с высокими показателями общего билирубина (выше 200 мкмоль/л) выявил уменьшение стаза желчи во всех участках долики печени. В клетках печени и звездчатых ретикулоэндотелиоцитах центральной зоны просматриваются отложения билирубина в виде крупных вкраплений, во второй зоне скопления желчных пигментов представлены мелкими включениями, в первой зоне их не обнаружено. Также в третьей зоне печеночной долики определяются мелкоочаговые воспалительные инфильтраты из нейтрофильных лейкоцитов и макрофагов, гепатоциты этого участка долики находятся в состоянии белковой дистрофии, в остальных отделах они имеют обычное строение. Перипортально определяются участки с регенерирующими гепатоцитами. В элементах печеночной триады наблюдается умеренное распространение соединительной ткани, пролиферация и накопление тканевой жидкости и лимфоцитов, в краевых участках триады выявляется незначительное разрастание эпителия желчных протоков.

Во второй группе пациентов после устранения билиарной окклюзии через три недели при исследовании биопсий определяется уменьшение застойных явлений накопления желчи во всех участках долики печени. В некоторых отделах происходит отложение желчного пигмента в первой зоне долики; во второй и третьей зоне билирубин откладывается в гепатоцитах и клетках Купфера в виде включений различных размеров. В печеночной ткани число внутриклеточных дистрофий снижается по сравнению с дооперационным периодом, происходит организация желчных некрозов и обратное развитие склероза. В цитоплазме гепатоцитов третьей зоны определяется балонная дистрофия. Соединительная ткань различной степени зрелости выявляется в слоях стенки центральных вен и синусоидных капилляров, но только в некоторых участках. В разных местах печеночной долики видны единичные участки диффузного уплотнения со скоплениями фибробластов и пролиферирующих клеток печени. В пространствах, прилежащих к печеночной триаде, наблюдаются группы регенерирующих гепатоцитов, в третьей зоне определяются гепатоциты с различными видами белковых дистрофий. Просветы венозных и артериальных микрососудов расширены, их стенки содержат разрастания соединительной ткани. Она проникает за пределы печеночной триады и срастается с прилежащими портальными долями с формированием фиброза печени. По ходу растущей соединительной ткани видны массивные скопления гистиолимфоцитарных элементов. В случае наличия холангита в анамнезе в портальных трактах формируется особая картина, дополнительно появляется обильная лейкоцитарная инфильтрация с примесью макрофагов, которая распространяется на стенки желчных протоков, гноя в просвете их не прослеживается. Рядом с билиарными протоками идет разрастание эпителия, формируются фиктивные желчные ходы.

Выводы

1. Гистологический анализ при холестазах дает возможность выявить тип и степень тяжести патологических нарушений в ткани печени, что одновременно с клиническими и лабораторными показателями позволяет проводить более точную диагностику, что влияет на тактику консервативного и оперативного лечения.

2. Мониторинг состояния ткани печени при повторных биопсиях обеспечивает объективный контроль за изменением структурно-функциональных характеристик печени после декомпрессии и позволяет определять эффективность проводимого лечения. Отсутствие осложнений при пункциях в наших наблюдениях говорит об обоснованности подобной миниинвазивной методики, а ценность полученных данных — об ее необходимости в диагностике при холестазах.

3. В случаях с длительными и рецидивирующими желтухами в портальных трактах остаются склеротические изменения, гистиолимфоцитарная инфильтрация и пролиферирующий билиарный эпителий, что говорит о хронизации процесса и большей вероятности развития печеночной недостаточности. Подобные изменения требуют дополнительной коррекции лечения.

1. Patel A., Seetharam A. Primary biliary cholangitis: disease pathogenesis and implications for established and novel therapeutics // *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2016. Vol.6 (4). P.311-318. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2016.10.001>.
2. Reshetnyak V.I. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis // *World Journal of Gastroenterology*. 2015. Vol.21 (25). P.7683-7708. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i25.7683>
3. Цыркунов В.М., Андреев В.П., Прокopcчик Н.И., Кравчук Р.И. Клиническая морфология печени: дистрофии // *Гепатология и гастроэнтерология*. 2017. Т.1(2). С.140-151.
4. Бoleвич С.Б., Ступин В.А., Гахраманов Т.В. и др. Особенности течения свободнорадикальных процессов у больных с механической желтухой и методы их коррекции // *Хирургия*. 2010. Т.7. С.65-70.
5. Паршиков В.В., Измаилов С.Г., Яковлева Е.И. Ультрaструктурные и иммунологические изменения печени при механической желтухе и гнойном холангите. Выбор хирургического лечения // *Анналы хирургической гепатологии*. 2009. Т.14 (3). С.48-55.
6. Vries W., Langen Z.J., Groen H. et al. Biliary atresia in the Netherlands: outcome of patients diagnosed between 1987 and 2008 // *J. Pediatr*. 2012. Vol.160(4). P.638-644. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.09.061>
7. Yamaguti D.C., Patricio F.R. Morphometrical and immunohistochemical study of intrahepatic bile ducts in biliary atresia // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2011. Vol.23(9). P.759-765. DOI: <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32832e9df0>
8. Белова Я.В., Алтуфьев Ю.В. Механизмы развития патологических процессов в печени // *Естественные науки*. 2009. Т.3(28). С.114-120.
9. McPherson S., Hardy T., Henderson E. et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management // *Journal of Hepatology*. 2015. Vol.62 (5). P.1148-1155. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.034>
10. Younossi Z.M., Stepanova M., Younossi Y. et al. Epidemiology of chronic liver diseases in the USA in the past three decades // *Gut*. 2020. Vol.69(3). P.564-568. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318813>
11. Permutt Z., Le T.A., Peterson M.R. et al. Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease — MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2012. Vol.36 (1). P.22-29. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05121.x>
12. Шапиева Н.Т., Понежева Б., Макашова В.В., Омарова Х.Г. Современные аспекты хронического гепатита // *Лечащий врач*. 2019. Т.5. С.82-87.
13. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А. Желчнокаменная болезнь и неалкогольная жировая болезнь печени: сочетание и прогноз // *Лечащий врач*. 2017. Т.3. С.77-83.
14. Пасечник И.Н., Кутепов Д.Е. Печеночная недостаточность: современные методы лечения. М.: МИА, 2009: 240 с.

References

1. Patel A., Seetharam A. Primary Biliary Cholangitis: Disease Pathogenesis and Implications for Established and Novel Therapeutics. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 2016, vol. 6, no. 4, pp. 311-318. doi: 10.1016/j.jceh.2016.10.001.
2. Reshetnyak V. I. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World Journal of Gastroenterology*, 2015, vol. 21(25), pp. 7683-7708. doi: 10.3748
3. Tsykunov V.M., Andreev V.P., Prokopchik N.I., Kravchuk R.I. Klinicheskaya morfologiya pecheni: distrofii [Clinical morphology of the liver: dystrophies]. *Gepatologiya i gastroenterologiya — Hepatology and Gastroenterology*, 2017, vol. 1(2), pp. 140-151.
4. Bolevich S.B., Stupin V.A., Gakhramanov T.V., et al. Osobennosti techeniya svobodnoradikal'nykh protsessov u bol'nykh s mekhanicheskoy zheltukhoj i metody ikh korrektsii [Features of the course of free radical processes in patients with obstructive jaundice and methods of their correction]. *Khirurgiya — Surgery*, 2010, vol. 7, pp. 65 - 70.
5. Parshikov V.V., Izmailov S.G., Yakovleva E.I. Ul'trastrukturnyye i immunologicheskiye izmeneniya pecheni pri mekhanicheskoy zheltukhe i gnoynom kholangite. Vyborkhkhirurgicheskogo lecheniya [Ultrastructural and immunological changes in the liver with obstructive jaundice and purulent cholangitis. Choice of surgical treatment]. *Annaly hirurgicheskoy gepatologii — Annals of Surgical Hepatology*, 2009, vol. 14(3), pp. 48-55.
6. Vries W., Langen Z. J., Groen H. Biliary atresia in the Netherlands: outcome of patients diagnosed between 1987 and 2008. *J. Pediatr*, 2012, vol. 160(4), pp. 638-644. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.09.061>
7. Yamaguti D.C., Patricio F.R. Morphometrical and immunohistochemical study of intrahepatic bile ducts in biliary atresia. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*, 2011, vol. 23(9), pp. 759-765. doi: <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32832e9df0>
8. Belova, Ya. V., Altufiev Yu.V. Mechanisms of development of pathological processes in the liver [Mechanisms of development of pathological processes in the liver]. *Yestestvennyye nauki — Natural Sciences*, 2009, vol. 3(28), pp. 114-120.
9. McPherson S. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *Journal of Hepatology*, 2015, vol. 62(5), pp. 1148-1155. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.034>
10. Younossi Z.M. Epidemiology of chronic liver diseases in the USA in the past three decades. *Gut*, 2020, vol. 69(3), pp. 564-568. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318813>
11. Permutt Z. Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease — MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2012, vol. 36(1), pp. 22-29. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05121.x>
12. Shapieva N.T., Ponezheva B., Makashova V.V., Omarova Kh.G. Sovremennyye aspekty khronicheskogo gepatita [Modern aspects of chronic hepatitis]. *Lechashchij vrach*. 2019, vol. 5, pp. 82-88.
13. Mekhtiev, S. N., Mekhtieva O. A. Zhelchnokamennaya bolezni i nealkogol'naya zhirovaya bolezni pecheni: sochetaniye i prognoz [Cholelithiasis and non-alcoholic fatty liver disease: combination and prognosis]. *Lechashchij vrach*, 2017, vol. 3, pp. 77-83.
14. Pasechnik I. N., Kutepov D. E. Liver failure: modern methods of treatment [Liver failure: modern methods of treatment]. Moscow, MIA Publ, 2009. 240 p.