

кает в изолированных митохондриях и миелиновой фракции мозговой ткани Монгольской песчанки (*Meriones unguiculatus*) и менее заметно в синапсоммах. Однако определенных сдвигов в АТФазной активности в митохондриях печени песчанки не наблюдается.

Под влиянием белков S-100a и S-100b окислительное фосфорилирование в митохондриях головного мозга разобщается. В этом процессе важное значение придается каталитической активности АТФазы. Можно допустить, что S-100 белок со своими субъединицами (S-100a и S-100b) является своеобразным макромолекулярным модулятором, способным прямо или косвенно влиять на энергетические и другие метаболические процессы в нейронах.

POSSIBLE REGULATION OF S-100 PROTEIN ENERGETIC METABOLISM

A. A. SIMONYAN

K. G. HAGLID

J. BAUDIER

Under the influence of S-100a and S-100b proteins the activity of ATP-phosphohydrolases increases and macroergs in the brain significantly catabolism is stimulated. This process intensively proceeds particularly in the isolated mitochondria and myelin fractions of brain tissue of the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*) and is less visible in synaptosomes. However, certain shifts in the ATPase activity in liver mitochondria gerbil are not observed.

Under the influence of S-100a and S-100b proteins the oxidative phosphorylation in the mitochondria of brain uncouples. In this process the most important is catalytic activity of ATPase. It is possible to assume that S-100 protein with their subunits (S-100a and S-100b) is considered as type of macromolecular modulator which is capable of directly or indirectly affecting on the energetic and other metabolic processes in neurons.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИО- ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ АСПЕКТАХ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

А. А. СИМОНЯН

*Заслуженный деятель науки РА, профессор,
заведующий кафедрой биологии, экологии и здорового образа жизни ГГУ*

А. С. МАРГАРЯН

*Кандидат биологических наук, доцент,
преподаватель ГГУ*

Л. А. СИМОНЯН

Кандидат медицинских наук, доцент

**Институт биохимии им. Г. Бунятяна НАН РА
Кафедра биологии, экологии и здорового образа жизни ГГУ
Кафедра медико-биологических дисциплин МГОСГИ РФ**

Болезни органов пищеварительного тракта отличаются многообразием клинических и морфологических признаков. Они включают первичные (самостоятельные) заболева-

ния, которые изучает гастроэнтерология, а также вторичные, которые являются проявлением ряда заболеваний инфекционной и неинфекционной природы, приобретенного или наследственного происхождения. Основой этих заболеваний могут являться различные общепатологические процессы, аутоиммунные нарушения и даже опухоли.

Болезни печени также многообразны и могут быть первичными и вторичными. Благодаря широкому применению биопсии в диагностике заболеваний печени получена возможность уточнить и дополнить наши представления о морфологических процессах, происходящих в печени на ранних этапах их развития. Это, в свою очередь, способствует ранней клинико-морфологической диагностике заболеваний и проведению патогенетически обоснованной терапии.

Цирроз печени (ЦП) заболевание неспецифическое. При этом наблюдается нарушение архитектоники печени в виде фиброза и узловой регенерации. Вследствие гибели гепатоцитов под действием различных повреждающих факторов нормальная ткань печени замещается фиброзной, количество соединительной ткани резко увеличивается и клетки печени не формируют ацинусы и долики, а регенерируют в виде узелков, не имеющих правильной структуры долики. Особенность ложных долек в том, что в них нет нормальных триад, нет центральных вен. В соединительнотканых тяжах развиваются сосуды - портальные шунты. Частично сдавливаются и разрушаются выносящие вены, постепенно нарушается микроциркуляция. Нарушается кровоток и в печеночной артерии. Происходит забрасывание крови в портальную вену, усиливается портальная гипертензия. В результате описанных процессов поверхность печени становится шероховатой и бугристой. Нарушение структуры печени приводит к нарушению всех ее функций.

Цирроз печени характеризуется наличием всех клинических и биохимических признаков печеночной недостаточности. Под циррозом печени в клиническом смысле подразумевается заболевание, ведущими симптомами которого являются портальная гипертензия, образование асцита и, в части случаев, желтуха. Гистологически цирроз печени означает исчезновение печеночных клеток, при одновременной атипичной регенерации в форме концентрической гиперплазии клеток. Внутривнутрипеченочное кровообращение существенно понижено; особенно характерным является сильное разрастание соединительной ткани, фиброз, в результате чего происходит образование рубцов нодулярного типа или диффузное сморщивание печени. После портальной гипертензии и образования асцита также может наступить тяжелая печеночная недостаточность и печеночная кома.

Всемирная ассоциация гепатологов рекомендовала простую морфологическую классификацию циррозов печени, основанную на минимуме критериев, согласно которой различают: мелкоузловой или мелконодулярный ЦП (диаметр узлов от 1 до 3 мм); крупноузловой или макронодулярный ЦП (диаметр узлов более 3 мм); неполный септальный ЦП (при поражении междольковых перегородок); смешанный или микро-макронодулярный ЦП (при которой наблюдаются различные размеры узлов).

В соответствии с последней классификацией, принятой в 1994 г., циррозы различают по этиологии, степени активности, определяемой биохимическими тестами (например, аланинаминотрансферазы), морфологическим изменениям печени.

В зависимости от этиологии различают следующие формы цирроза печени: инфек-

ционный (преимущественно вирусной природы); обменный (за счет наследственных ферментопатий - гепатолентикулярная дегенерация, гликогеноз, галактоземия или болезнь Вильсона-Коновалова, гипербилирубинемия Криглера-Найяра, дефицит α1-трипсина, тирозиноз, цирроз накопления или гемохроматоз и др.); алкогольный; лекарственный (токсический); вторичный билиарный; болезнь и синдром Бадда-Киари; обменно-алиментарный (ожирение, тяжелые формы сахарного диабета); аутоиммунный ("люпоидный" гепатит и первичный билиарный цирроз); вследствие врожденной аномалии или обструкции желчевыводящих путей и др.

Цирроз печени целесообразно также разделять в зависимости от выраженности печеночно-клеточной недостаточности, то есть по степени функциональных нарушений (компенсированный, субкомпенсированный, декомпенсированный), степени портальной гипертензии и активности процесса.

Различают три морфогенетических типа цирроза: постнекротический, портальный, смешанный. Постнекротический цирроз развивается в результате массивных некрозов печеночной паренхимы. Участки некроза замещаются плотной рубцовой тканью. Патолого-морфологическим признаком этого цирроза является сближение портальных триад и центральных вен. Ложные долики состоят из новообразованной печеночной ткани и содержат множество многоядерных печеночных клеток. Для гепатоцитов характерны белковые дистрофии, липиды в них обычно не выявляются. Отмечается холестаз, пролиферация холангиол. Макроскопически печень уменьшена в размерах, плотная, с крупными узлами, разделенными широкими и глубокими бороздами. Это крупноузловой цирроз. Портальный цирроз характеризуется однородностью микроскопической картины - тонкопетливой соединительнотканной сетью и малой величиной ложных долек. При этой форме цирроза микроскопически чаще всего выявляются признаки хронического воспаления и жировая дистрофия гепатоцитов. Макроскопически печень маленькая, плотная, зернистая или мелкобугристая. Это мелкоузловой цирроз. Портальный цирроз развивается медленно (в течение многих лет), чаще всего при хроническом алкоголизме. Истинным портальным циррозом является первичный билиарный цирроз. Печень при первичном билиарном циррозе увеличена, плотная, на разрезе серо-зеленая, поверхность ее гладкая либо мелкозернистая. При вторичном билиарном циррозе, обусловленном обструкцией желчных путей камнем, опухолью, или инфекции желчных путей и развитии холангита (холангитический цирроз), печень увеличена, плотная, зеленого цвета, на разрезе с расширенными, переполненными желчью протоками. Смешанный цирроз обладает признаками как постнекротического, так и портального цирроза.

Несмотря на большое число работ, посвященных изучению этиологии, патогенеза и биологической сущности цирроза печени, многие стороны данной проблемы остаются все еще неясными и спорными. Для более тщательного изучения этой проблемы большое научное значение представляют данные, которые получены на экспериментальных моделях цирроза печени. Экспериментально цирроз печени можно вызвать следующими способами: 1) повторное введение печеночных ядов; 2) диффузный цирроз печени диетического происхождения.

В наши дни наиболее частыми причинами развития цирроза печени являются хроническая интоксикация алкоголем (по разным данным, от 40-50 до 70-80%) и вирус-

ные гепатиты В, С и D (30-40%). Важнейшие этапы в возникновении алкогольного цирроза печени - острый алкогольный гепатит и жировая дистрофия печени с фиброзом и мезенхимальной реакцией. Особое место занимает лекарственный цирроз печени. Существенно реже в развитии цирроза печени играют роль болезни желчных путей (внутри- и внепеченочных), застойная недостаточность сердца, сахарный диабет, тиреотоксикоз, различные химические и лекарственные интоксикации. Редкие формы цирроза печени связаны с генетическими факторами, приводящими к нарушению обмена веществ (гемохроматоз, гепатолентикулярная дегенерация, недостаточность α_1 -трипсина), и окклюзионными процессами в системе воротной вены (флебопортальный цирроз), недостаточное питание (особенно дефицит белков и витаминов). Неясной остается причина первичного билиарного цирроза печени. Приблизительно у 10-35% больных этиологию цирроза установить не удастся. Такие наблюдения относят к криптогенным циррозам, причины которых пока неизвестны.

При гистологическом исследовании пунктатов в начальной стадии цирроза печени на первый план выступают воспалительные и дистрофические изменения. Дольковая архитектура, как правило, нарушена. Чаще всего в биопсийном материале определяется лишь наличие довольно толстых соединительнотканых прослоек, не имеющих определенной локализации и выполненных преимущественно молодыми гистiocитарными элементами. Печеночные клетки находятся в состоянии умеренной белковой дистрофии. Встречаются небольшие мелкоочаговые некрозы, участки лизиса. Гистiocитарные элементы в участках некроза содержат пигмент липофусцин. Гепатоциты содержат пигментные включения и крупные капли жира.

Гистохимические реакции в биопсийных пунктатах печени выявляют общую тенденцию к снижению активности некоторых ферментов: щелочной и кислой фосфатаз, сукцинатдегидрогеназы, параоксаназы.

Существенное место в поддержании воспалительного процесса в печени отводится циркулирующему иммунному комплексу (ЦИК). Патогенное действие ЦИК связано со способностью активировать систему комплемента, кининовую систему, факторы свертывания крови, и другие элементы, что усугубляет развитие воспалительной реакции в зоне локализации вирусных антигенов или ассоциированных с вирусными белками гепатоцитов.

У больных цирроза печени с помощью метода электронной микроскопии обнаружено угнетение поглотительной функции клеток Купфера, которые наряду с эпителиальными клетками печени благодаря наличию на их поверхности рецепторов к IgA и IgM, входящими в систему ЦИК, захватывают и элиминируют ЦИК из организма.

Электронно-микроскопические исследования печени крыс, страдающих циррозом, демонстрируют изменения двух типов: а) васкулярная зона уменьшается за счет коллагенизации ее экстраваскулярной зоны, лимитирующей диффузию крупных молекул, таких как альбумины; б) малые каналы со слабо развитой стенкой, лимитирующей диффузию малых молекул, таких как лидокаин, сахара и вода.

Гистологически для больных с клиническими проявлениями сформировавшегося цирроза печени характерно, прежде всего, полное нарушение дольковой структуры печени. При биопсии печени выявляются ложные дольки с фиброзными тяжами вокруг них. Могут также наблюдаться гликогеновая вакуолизация ядер гепатоцитов, отложе-

ние темного пигмента в отдельных гепатоцитах. Так, при постнекротическом циррозе обнаруживались крупные узлы регенерации с широкими прослойками соединительной ткани между ними. В них могут располагаться центральные вены и портальные тракты, инфильтрированные круглоклеточными элементами. При портальном циррозе печеночная ткань разделена грубыми и тонкими прослойками соединительной ткани на ложные долики преимущественно небольших размеров, полностью изолированных друг от друга и не содержащих центральных вен. При постнекротическом циррозе на первый план выступают явления белковой и гидролической дистрофии печеночных клеток. Для портального же цирроза наиболее типичным признаком служит наличие жировой дистрофии, которая носит обычно диффузный крупнокапельный характер. Изменение синусоидальной стенки более типично для портального цирроза. Купферовские клетки выглядят резко набухшими, содержат включения жира и пигмента. Наличие же мезенхимальной реакции в синусоидах чаще наблюдается при постнекротическом циррозе. Можно отметить и некоторые отличия в ферментативных реакциях. Так, при портальном циррозе активность щелочной фосфатазы является более высокой и равномерной как в синусоидах, так и в желчных капиллярах. При постнекротическом циррозе чаще нарушена правильность синусоидального рисунка из-за наличия очагов некроза. Активность кислой фосфатазы в паренхимальных клетках при постнекротическом циррозе сравнительно низкая, тогда как при портальном - остается довольно высокой.

Наблюдаются различия и в распределении РНК в регенерирующих элементах. Так, при постнекротическом циррозе РНК в гепатоцитах имеет вид глыбок и часто концентрируется перинуклеарно. Тем не менее, содержание суммарного белка сравнительно невелико. Таким образом, выявляется некоторое несоответствие между количеством РНК и суммарного белка, что косвенным образом может свидетельствовать о нарушении синтеза белка в клетках узлов регенерации. При портальном циррозе РНК в регенерирующих элементах располагается вокруг просветов трубок и носит диффузный характер. Суммарный белок дает интенсивную реакцию в этой же области. Особенности печеночных клеток при портальном циррозе является наличие в них пигментных включений, которые носят характер желчи или липофусцина.

В ряде случаев с тяжелым клиническим течением болезни отмечались более выраженные деструктивные и некротические изменения в гепатоцитах. Активность ферментов здесь резко повышена. Особенно характерно резкое повышение активности кислой фосфатазы в паренхимных клетках. Щелочная фосфатаза дает интенсивную реакцию в синусоидах и сравнительно неравномерно выявляется в желчных капиллярах.

В терминальной стадии определяются регенерационные узлы с выраженными явлениями дистрофии, большим числом очаговых некрозов, наличием пигмента в гепатоцитах, усиленной мезенхимальной реакцией в синусоидах, медленным инфильтрирующим ростом соединительной ткани.

Билиарный цирроз печени имеет своеобразную клиническую и морфологическую картину болезни, обусловленную внутрипеченочным холестазом.

Гистологически в начальной стадии первичного билиарного цирроза печени дольковое строение сохранено. Местами встречаются небольшие участки зрелой и молодой

соединительной ткани, не имеющие определенной локализации. Характерно наличие очаговых лимфоидных инфильтратов. Портальные тракты выглядят расширенными с разрастанием холангиол, перидуктулярным фиброзом. Балочное строение местами нарушено, клеточные границы довольно четкие. Изредка встречаются небольшие мелко-очаговые некрозы печеночных клеток, участки лизиса. Следует отметить сравнительно удовлетворительное состояние паренхимы в целом: белковая дистрофия в гепатоцитах очень умеренная, цитоплазма их, как правило, базофильна, богата РНК. Холестазы в печеночных клетках определяются в этой стадии очень редко и слабо выражены. Характерна ранняя коллагенизация ретикулиновой стромы печени.

Гистохимические реакции позволили выявить изменения в печеночной ткани, связанные в основном с нарушением желчевыделительной функции. Так, активность щелочной фосфатазы определялась только в стенке синусоидов. Желчные капилляры почти не выявляются. Резко снижена в печеночных клетках и активность кислой фосфатазы, локализующейся в лизосомах. Интересно отметить, что активность окислительного фермента сукцинатдегидрогеназы сохраняется довольно высокой. Вместе с тем, резко подавлена активность липазы, что, вероятно, связано с нарушением липидного обмена в гепатоцитах.

В морфологической картине биопсийного пунктата печени в дистрофической стадии заболевания ведущими остаются изменения, связанные с нарушением желчевыделительной функции. В паренхимных купферовских клетках часто определяется желчный пигмент. Характерно появление клеток с перистой дегенерацией, а также повышение содержания холестерина. Типично наличие желчных тромбов в желчных капиллярах и даже в синусоидах. Желчные капилляры часто выглядят расширенными. В них отчетливо выявляется активность щелочной фосфатазы. Активность кислой фосфатазы в паренхимальных клетках низкая, но лизосомы становятся чрезвычайно полиморфными по размерам, выглядят грубыми, не имеют правильной ориентации. Все это свидетельствует о более глубоком повреждении структур клетки, связанных с желчеобразованием и желчевыделением.

Заслуживает внимания тот факт, что очаги разрастания соединительной ткани всегда видны в биопсийном материале, однако четкого нарушения долькового строения печени в дистрофической стадии обнаружить не удастся. Типичных для цирроза ложных долек, узлов регенерации также не выявляется. Регенерация выражена слабо, хотя местами отмечаются увеличение числа двухядерных элементов, появление клеток с крупными ядрами, отдельные митозы. Дистрофические изменения гепатоцитов выражены, в основном, по периферии долики. Портальные тракты расширены, богаты лимфоидными инфильтратами, содержат разрастания холангиол.

Обобщая выше приведенное, можно заключить, что цирроз печени выделяется многообразием этио-патогенетических и тканево-морфологических проявлений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Буверов А. О., Маевская М. В., Ивашкин В. Т.* Алкогольная болезнь печени // Рус. Мед. Ж., БОП, 2001, Т. 3, N 2, С. 61-65.
2. *Крутских Е. В.* Цирроз печени // М., Медицина, 1976, 176 с.

3. **Мартьянов А. И., Мухин Н. А., Моисеев В. С.** Внутренние болезни // Учебник для вузов, Москва, 2001, Т. 2.
4. **Подымова С. Д.** Первичный билиарный цирроз // Рус. Мед. Ж., БОП, 2002, Т. 4, N 2, С. 57-61.
5. **Садовникова И. И.** Цирроз печени. Вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения // Рус. Мед. Ж., БОП, 2003, Т. 5, N 2, С. 37-42.
6. **Топорков А. С.** Применение эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольной болезни печени // Рус. Мед. Ж., 2003, Т. 11, N 14, С. 836-838.
7. **De Leve L. D., Kaplowitz N.** Mechanisms of drug-induced liver disease // Gastroenterol. Clin. N. Am., 1995, V. 24, P. 787-810.
8. **Ferre N., Camps J., Cabre M., Paul A., Joven J.** Hepatic paraoxonase activity alterations and free radical production in rats with experimental cirrhosis // Metabolism, 2001, V. 50, N 9, P. 997-1000.
9. **Garcia-Fernandez M., Castilla-Cortazar I., Diaz-Sanchez M., Navarro I., Puche J. E., Castilla A., Casares A. D., Clavijo E., Gonzalez-Baron S.** Antioxidant effects of insulin-like growth factor-I (IGF-I) in rats with advanced liver cirrhosis // BMC Gastroenterol., 2005, V. 5, N 1, P. 7.
10. **Muriel P., Bolanos J., Barral J.M., Torres G.** Effect of alpha-interferon on erythrocyte and hepatocyte plasma membranes derived from cirrhotic rats // Pharmacology, 1994, V. 48, N 1, P. 63-68.
11. **Muriel P., Cedillo A., Mourelle M.** Effect of colchicine and trimethylcolchicinic acid on CCl₄-induced cirrhosis in the rat // Pharmacol. Toxicol., 1996, V. 79, N 5, P. 241-246.

**ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ՊԱՏԿԵՐԱՑՈՒՄՆԵՐԸ ԼՅԱՐՈՒ ՑԻՌՈՋԻ ՊԱՏՃԱՌԱ-ԱՆՏԱԾՆԱԿԱՆ
ԱՍԴԵԿՏՆԵՐԻ ՎԵՐԱԲԵՐՅԱԼ**

**Ա. Ա. ՍԻՄՈՆՅԱՆ
Ա. Ս. ՄԱՐԳԱՐՅԱՆ
Լ. Ա. ՍԻՄՈՆՅԱՆ**

Ակնարկային հոդվածում մասնագիտական գրականության և մեր կողմից ստացված տվյալների հիման վրա բերվում են ժամանակակից պատկերացումները լյարդի ցիռոզի պատճառա-ախտաճնական ասպեկտների վերաբերյալ:

MODERN CONCEPTS OF LIVER CIRRHOSIS'S ETIOPATHOGENETIC ASPECTS

**A. A. SIMONYAN
A. S. MARGARYAN
L. A. SIMONYAN**

In a review article presents the modern concepts of liver cirrhosis's etiopathogenetical aspects based on the literature and our data.