

И.В. Зубков

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПЕЧЕНИ В НОРМЕ, ПАТОЛОГИИ И В УСЛОВИЯХ РЕГЕНЕРАЦИИ

(обзор литературы)

Кировская государственная медицинская академия

За последние десятилетия отмечен рост заболеваемости и смертности от хронических заболеваний печени (29), главным образом хронических гепатитов (8, 36). По данным Шулутово во всем мире хроническими гепатитами всех форм страдает 300 млн. человек. В последние годы отмечается тенденция к увеличению заболеваемости и смертности от этих заболеваний среди лиц трудоспособного возраста (2). Социально-экономический ущерб, наносимый хроническими заболеваниями печени, исчисляется сотнями миллиардов долларов, поскольку эти заболевания приводят к стойкой утрате трудоспособности, нередко - инвалидности и смерти больных (13). Несмотря на значительные успехи последних лет, достигнутые в различных областях гепатологии, изучение общих закономерностей развития патологии печени на органном, клеточном и молекулярном уровнях остается весьма актуальным.

Проблема хронических поражений печени является актуальной и в резекционной хирургии печени. Следует учитывать, что объемные поражения печени зачастую сочетаются с фиброзом, который представляет собой вторичный гепатит, отражающий реакцию печеночной ткани на внепеченочное заболевание (12, 20, 33). При этом с целью радикализма приходится выполнять обширные резекции с удалением 50-80% объема органа. В этой связи поиск средств, с одной стороны, облегчающих функциональную нагрузку на культуру печени и обеспечивающих адекватность внутриорганных восстановительных процессов в ней, а с другой стороны, способных уменьшить отрицательные последствия оперативного вмешательства и активизировать системы организма, сопряженные в функциональном плане с печенью, является актуальной задачей хирургической гепатологии.

Важнейшим критерием благополучия послеоперационного периода является адекватная репаративная регенерация печени, нарушение которой ведет к развитию печеночно-клеточной недостаточности.

Среди многочисленных проблем гепатологии по-прежнему актуальными остаются механизмы повреждения, хронизации и восстановления органа. Большое практическое значение имеют вопросы диагностики активности патологического процесса и патогенетической терапии хронических заболеваний печени.

Одним из проявлений хронического воспаления является активация мезенхимальных клеточных элементов, синтезирующих коллаген и гликозаминогликаны. При длительном либо периодически повторяющемся воздействии патогенного фактора в печени формируется фиброз.

Фиброз - одна из наиболее универсальных реакций печени на повреждение, характеризующаяся увеличением содержания коллагеновых волокон. Фиброзный рубец вызывает деформацию органа и является основной причиной нарушения функций у больных с хроническими заболеваниями печени (8). В связи с этим изучение состояния соединительной ткани печени при формировании фиброза и в условиях регенерации органа является важной задачей медицины, имеющей теоретическое и практическое значение.

Тем не менее, сведений о механизмах фиброгенеза в печени недостаточно и пока что отсутствуют удовлетворительные методы патогенетической терапии хронических заболеваний печени.

В настоящее время не вызывает сомнения, что в соединительной ткани происходит взаимодействие двух противоположных процессов: биосинтеза и катаболизма основных ее компонентов. Направленность развития регулируется преобладанием одного из них. Весь процесс регулируется сложными, до конца еще не познанными механизмами фиброгенеза. В связи с этим определенный практический интерес представляет использование морфофункциональных показателей соединительной ткани для определения направленности и активности патологического процесса при хронических заболеваниях печени.

Открытым остается вопрос о конкретных механизмах резорбции избыточно накопленной соединительной ткани в печени. Безусловно, лучшее их понимание позволит выработать новые способы лечения. Для этого важно знать состав новообразующейся соединительной ткани и ее свойства.

Фиброзные изменения, особенно на ранних стадиях, - процесс обратимый. С целью стимуляции обратного развития явлений фиброза применяются различные лечебные мероприятия. В клинической практике для предотвращения фиброза при меняют главным образом глюкокортикоиды, которые наряду с противовоспалительным действием блокируют синтез коллагена (28, 32). Обсуждается применение с этой целью D-пенициллина (23, 25). На стадии экспериментальных разработок находится применение различных ингибиторов

пролилгидроксилазы (26). Поданным А.А. Косых (6) хорионический гонадотропин человека способствует резорбции фиброзной ткани. В 2000 году показано, что облучение области печени красным светом в спектральном диапазоне 0,6-0,75 мкм стимулирует резорбцию соединительной ткани при хроническом токсическом гепатите (1). Доказано положительное влияние перфторана как кровезаменителя с полифункциональным действием на резорбцию избыточно разросшейся соединительной ткани печени, при обширных резекциях органа (4). Некоторые авторы рекомендуют с целью стимуляции репаративных процессов при диффузных заболеваниях печени выполнять резекцию органа (9).

В связи с этим изучение состояния соединительной ткани печени при формировании фиброза и в условиях регенерации органа является важной задачей медицины, имеющей теоретическое и практическое значение.

Соединительная ткань печени в норме

Нормальная печень содержит сравнительно небольшое количество соединительной ткани, но она играет решающую роль в формировании структуры органа. Соединительная ткань (СТ) печени содержит клеточные элементы и межклеточное вещество. Особенностью последнего является наличие своеобразных волокнистых (фибриллярных) структур - коллагеновых, ретикулиновых и эластических волокон. Пространство между волокнистыми структурами заполнено основным веществом, содержащим углеводно-белковые комплексы - протеогликаны и гликопротеины (16). Главным компонентом основного вещества - гиалуроновая кислота. К клеточным элементам СТ относят: фибробласты, клетки Купфера, лейкоциты, Рит-клетки (так называемые ямочные клетки), липоциты (клетки-Ито), тучные клетки (7). В нормальной печени СТ присутствует в капсуле печени, строме портальных трактов и базальных мембранах в пространстве Диссе, в виде прерывистого слоя под эндотелиальными клетками, а также вокруг ветвей печеночной вены.

Важным компонентом стромы портального тракта является коллаген I и III типов и эластические волокна, при этом в нормальной печени преобладает коллаген I типа (34). Базальные мембраны портальных сосудов, протоковых и нервных структур содержат коллаген IV типа, ламинин, энтактин и перлекан (34). Нормальная печень содержит небольшое количество протеогликанов с преобладанием гепарансульфата.

Внутри синусоидальных пространств коллаген IV типа, тенасцин, ламинин и энтактин формируют прерывистый слой под эндотелиальными клетками (34). Коллаген I и III типов присутствует в пространстве Диссе в виде фибрилл различного диаметра. Пространство Диссе содержит также фибронектин и коллаген V типа (35), которые, вероятно, связывают гепатоциты с окружающей матрицей; ундулин и коллаген VI типа, которые связывают волокна других типов коллагена, и фактор Виллебранда (35). Внутри пространства Диссе также обнаруживаются хондроитин-, дерматан- и гепарансульфат, содержащие протеогликаны.

Основное вещество соединительной ткани, присутствующее в минимальных количествах внутри пространства Диссе, очевидно, способствует сохранению fenestrated эндотелиальных клеток, росту гепатоцита и его дифференцировке (34). В нормальной печени основное вещество СТ формирует прерывистый слой и структурно не организовано в истинную базальную мембрану; это вместе с эндотелиальной порозностью клетки облегчает контакт между циркулирующей плазмой и гепатоцитами.

Соединительная ткань печени при развитии фиброза

Фиброзом называется общее или местное увеличение содержания коллагеновых волокон, которое является наиболее универсальной и стереотипной реакцией печени на воздействие различных повреждающих факторов (7). Определяемое биохимическими методами общее содержание коллагена в фиброзной и цирротически измененной печени увеличено, что коррелирует с гистологически выявляемой степенью фиброза (30). Выделяют три главных пути морфологического развития фиброза. Первый наиболее важный путь - развитие фиброза вслед за массивным, субмассивным или повторным очаговым некрозом паренхимы печени. При втором пути развития начальным патогенетическим звеном является образование соединительнотканых перегородок - «септ» из портальных трактов. Стимулом для образования СТ являются перипортальные инфильтраты, растущие в дольки, и очаговые некрозы клеток. Третий морфогенетический путь характеризуется разрастанием фиброзной ткани вокруг желчных протоков (перихолангиолит) с дальнейшим возникновением трубчатых трабекул, разделяющих дольку (7).

На ранних стадиях фиброза печени происходит увеличение коллагена III типа (22, 35). Коллаген III типа при фиброзе создает матрикс для последующего отложения коллагена I типа (31). В дальнейшем наблюдается преобладание коллагена I типа над коллагеном III типа. Коллаген I типа составляет приблизительно 60-70% общего коллагена на печени при циррозе печени. В фиброзированной печени коллаген I и III типов присутствует внутри фиброзированных портальных трактов и фиброзных септах. В последних также найдены коллагены IV, V и VI типов (22). В «алкогольной» печени происходит перипортальный фиброз и СТ представлена в основном коллагеном III типа. Особое значение придается отложениям ламинина, благодаря чему происходит так называемая «капилляризация» синусоидов. Базальные мембраны портальных сосудов, протоковых и нервных структур содержат коллаген IV типа, ламинин, энтактин и перлекан. Коллаген V типа, связывает коллагены, клетки и другие матричные компоненты на участках некроза и воспаления (22).

При биохимическом исследовании фиброзированной печени наблюдается увеличение гликозаминогликанов и гидроксипролина (1,7).

При токсических поражениях печени наблюдаются изменения печеночных синусоидов, характеризующиеся как «капилляризация», при этом структура синусоидов приближается к таковой в капиллярах с непрерывной эндотелиальной выстилкой. Вместе с этим отмечается уменьшение размеров и числа fenestrated эндотелиальных клеток, и развитие истинной базальной мембраны внутри пространства Диссе (22). Дефенестрация эндотелиальных клеток предшествует синусоидальному фиброзу, и, возможно, способствует фиброгенезу. Ранние этапы дефенестрации эндотелиальных клеток при удалении гепатотоксина, очевидно, обратимы. При капилляризации происходит увеличение количества матричных

белков, в том числе компонентов базальной мембраны: коллагена IV типа, фибронектина и ламинина. Капилляризация синусоидов прекращает нормальный обмен между плазмой и гепатоцитами, и, следовательно, является главной причиной приводящей к ухудшению функции печени при выраженной фиброзе печени или циррозе.

Репаративная регенерация печени

Глобальной проблемой хирургии печени является - проблема репаративной регенерации данного органа. Д.С. Саркисов определяет регенерацию как процесс обновления структурных элементов органа и восстановление их количества после повреждения, направленный на сохранение необходимого уровня функциональной активности (14).

Хирургу крайне важно знать о патофизиологических сдвигах в организме, наступающих после больших и предельно больших резекций печени (3).

Поскольку печень относится к медленно обновляющимся органам (21), и это затрудняет изучение механизмов регуляции восстановительных процессов в ней, исследования проводятся на моделях (кролики, крысы, мыши) индуцированного восстановительного роста печени, чаще всего после частичной гепатэктомии (ЧГЭ). В этой модели за счет уменьшения массы органа повышается функциональная активность оставшихся клеток, увеличиваются протеолитические процессы в них, наступает активация генетического аппарата клеток, как известно, составляет основу физиологической регенерации и рабочей гипертрофии.

Усиленный синтез ДНК в печени, резецированной по Higgins (с удалением 2/3 объема органа), наступает через 24, 48 и 72 часа (27). Количество гепатоцитов, вступивших в митоз, начинает увеличиваться с 18-24 часов и достигает максимума через 32-36 часов после ЧГЭ (11). В период от 36 до 72 часов митотическая активность резко снижается. Вторая выраженная волна митозов наблюдается

5^{Зак. 2032} дается через 3-4 суток. Через 7 суток после операции пролиферативная активность печени вновь затухает, и приблизительно к 8-10 дню масса органа полностью восстанавливается. В процессах регенерации также участвует соединительная ткань и синусоидальные клетки печени, в первую очередь, клетки Купфера (7).

Что же следует понимать под стимуляцией регенерационной реакции? Д.С. Саркисов считает, что введением стимулирующих веществ в организм мы оказываем влияние, прежде всего на интенсивность синтеза белка и репродукцию субклеточных структур. Таким образом, в настоящее время центральным звеном проблемы стимуляции регенерационных процессов становится изыскание наиболее эффективных путей активации субклеточных, молекулярных реакций. Следует особо подчеркнуть, что в печени компенсация нарушенной функции обеспечивается всем разнообразием форм регенерационной реакции - клеточной и внутриклеточной (компенсаторной гиперплазией ультраструктур и собственно внутриклеточной регенерацией) (17).

При поражении печени оказываются поврежденными не только паренхиматозные, но и мезенхимальные (купферовы) клетки, а также соединительнотканый матрикс, внутрипеченочная иннервация и межклеточные взаимодействия. Тотальное поражение всех структурных элементов печени приводит к десинергизации и десинхронизации взаимодействий клеточных ансамблей и затяжному течению восстановительного процесса (10).

При физиологических состояниях между паренхимой и стромой устанавливается динамическое равновесие. Каждая клетка печени вносит вклад в образование различных компонентов внеклеточного матрикса. Это осуществляется или посредством синтеза белков (или гликозаминогликанов), или посредством секреции цитокинов, гормонов или каких-либо метаболитов, которые могут воздействовать на характер и интенсивность продукции компонентов матрикса другими клетками, а также путем секреции ферментов, которые способны воздействовать на матрикс. При патологических состояниях равновесие между паренхимой и стромой нарушается в пользу последней, что приводит к накоплению компонентов экстрацеллюлярного матрикса (33).

Достаточно тщательно анализу подверглась проблема взаимодействия стромальных и паренхиматозных элементов в печени на примере регенерирующего органа. К настоящему времени накоплено большое количество фактов, свидетельствующих о том, что интенсивно идущая регенерация паренхиматозных элементов может оказывать влияние на состояние соединительной ткани, тормозя ее разрастание и даже вызывая ее обратное развитие - резорбцию (19). В работах Б.П. Солопаева (18,19) и Д.С. Саркисова (15) была выдвинута теория корреляции взаимоотношений между интенсивностью пролиферативных процессов паренхиматозных элементов и состоянием соединительной ткани. Этот взгляд поддерживается и другими исследователями (5,7). Еще в 1936 г. G.R. Cameron с соавт., обнаружили резкое уменьшение количества соединительной ткани при репаративной регенерации печени с экспериментальным циррозом, вызванным введением четыреххлористого углерода (24).

По-видимому, соединительная ткань может оказывать тормозящее влияние на течение регенерации паренхиматозных элементов, вплоть до полного подавления регенерации, в то же время интенсивная регенерация паренхиматозных элементов может влиять на состояние соединительной ткани, вызывая в некоторых случаях не только задержку роста соединительной ткани, но и ее резорбцию (19).

Таким образом, соединительная ткань печени не является инертной тканью, а играет множество функций, важнейшая из которых - влияние на регенерацию печени в целом.

Список используемой литературы

1. Арасланов С.А. Влияние оптического излучения с длиной волны 0,6 - 0,75 мкм на соединительную ткань нормальной и патологически измененной печени в условиях регенерации: Дис... канд. мед. наук. - М., 2001. - 160 с.
2. Воинова Л.В. Статистический анализ заболеваний печени // Архив патологии. - 1999. - Т.61, №4. - С.45-47
3. Журавлев В. А. Большие и предельно большие резекции печени. - Саратов: Изд-во Саратовского ун-та, 1986-214 с.

4. *И.В.Зубков*. Влияние перфторана на состояние соединительной ткани патологически измененной печени крыс после частичной гепатэктомии // Перфорированные углероды в биологии и медицине: СПб. - Пушкино, 2001.-с. 62-63.
5. *Касавина Б. С., Лирицман В.М., Музыкант Л.И.* О роли гиалуроновой кислоты в процессе регенерации тканей // Тр. Центр, ин-та травматол. и ортопедии. - М., 1960.-С.458.
6. *Косых А. А.* Влияние хориогонина на соединительную ткань патологически измененной печени крыс // Нижегородский мед. журнал. - 1996. - №2. - С. 13-17.
7. *Косых А.А.* Соединительная ткань печени в норме, при хроническом гепатите и циррозе в условиях регенерации: Дис. ... докт. мед. наук. - М., 1992.-475 с.
8. *Логинов А. С., Блок Ю.Е.* Хронические гепатиты и циррозы печени. - М.: Медицина. - 1987. - 272 с.
9. *Лукоянова Г.М., Дикунин А.Н., Цирдава Г.Ю. и др.* Хирургическое лечение циррозов печени у детей // Нижегородский мед. журн. - 1997. - № 1. - С. 35-39.
10. *Маянский Д.Н.* Роль стромы печени в патогенезе гепатитов // Вестн. АМН СССР. - 1988. -№ 5. - С. 81-88.
11. *Панин Л.Е., Маянская Н.Н.* Лизосомы: роль в адаптации и восстановлении. - Новосибирск: Наука, 1987.- 197 с.
12. *Подымова С.Д.* Болезни печени. Рук-во для врачей. - М.: Медицина, 1993. - 543 с.
13. *Радченко В.Г., Шабров А.В., Нечаев В.В.* Хронические заболевания печени. - СПб, 2000 - 190 с.
14. *Саркисов Д.С.* Регенерация и ее клиническое значение. - М.: Медицина, 1970. - 281 с.
15. *Саркисов Д.С.* Формы регенераторной реакции и обратимость склеротических изменений внутренних органов // Сб. трудов ин-та хирургии им. Вишневского. - 1962. - Т.1. - С.188-198.