

ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ТКАНИ ПЕЧЕНИ В СЛУЧАЯХ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ ОТ АЛКОГОЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

© О.В. Соколова, Р.А. Насыров

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 1. – С. 55–60. doi: 10.17816/PED8155-60

Поступила в редакцию: 20.12.2016

Принята к печати: 03.02.2017

Проведен ретроспективный анализ актов судебно-медицинских вскрытий из архива СПб ГБУЗ «БСМЭ» и гистологическое исследование ткани печени в количестве 152 случаев (78 женщин и 74 мужчины) со статистической обработкой полученных результатов с целью изучения и оценки морфологических изменений ткани печени в случаях внезапной сердечной смерти от алкогольной кардиомиопатии. Выявленные в ходе исследования морфологические изменения эндотелиальной выстилки микроциркуляторного русла показали, что помимо прямого цитотоксического действия этанола и его метаболитов в основе развития повреждения эндотелиальной выстилки микроциркуляторного русла лежат клеточные реакции, связанные с воздействием медиаторов, выброс которых происходит вследствие раздражения реактивных клеток, что влечет за собой набухание, деформацию и повышение активности клеточных мембран эндотелия с расширением межклеточных пространств. Развитие повышенной проницаемости эндотелиальной выстилки способствует нарушению транспорта электролитов и питательных веществ с изменениями трофики ткани печени, что является субстратом для возникновения дистрофических и некробиотических процессов в основных структурных компонентах органа. В свою очередь, прямое токсическое действие этанола и его метаболитов на стенку сосудов микроциркуляторного русла способствует возникновению ишемии и некроза гепатоцитов с развитием выраженной воспалительной реакции в окружающей ткани печени, что, в свою очередь, является непосредственной причиной для нарушения характера регенерации, а также избыточного разрастания соединительной ткани с последующей перестройкой сосудистого русла. Выявленные и описанные морфологические критерии изменений ткани печени в случаях смерти от алкогольной кардиомиопатии следует рассматривать в совокупности с другими висцеральными проявлениями, являющимися отражением алкогольной интоксикации при хроническом алкоголизме.

Ключевые слова: жировой гепатоз; цирроз печени; алкогольная кардиомиопатия.

FEATURES OF MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE LIVER'S TISSUE IN CASES OF SUDDEN CARDIAC DEATH BECAUSE OF ALCOHOLIC CARDIOMYOPATHY

© O.V. Sokolova, R.A. Nasyrov

St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: *Pediatrician (St Petersburg)*, 2017;8(1):55-60

Received: 20.12.2016

Accepted: 03.02.2017

A retrospective analysis of acts of forensic autopsies from the archives of St Petersburg GBOOSE BSME and histological examination of liver tissue in an amount of 152 cases (78 women and 74 men) with a statistical processing of the results for studying and evaluating the morphological changes of liver's tissue in cases of sudden cardiac death from alcohol cardiomyopathy. Identified in the course of the study morphological changes in the endothelial lining of the microvasculature showed that in addition to direct cytotoxic effects of ethanol and its metabolites in the basis of damage to the endothelial lining of the microvasculature are the cellular responses associated with exposure to mediators, the release of which is due to irritation of reactive cells, which entails a swelling deformation and increased activity endothelial cell membranes with the expansion of intercellular spaces. The development of increased permeability of the endothelial lining of transport contributes to a violation of electrolytes and nutrients to the changes of the liver's tissue trophism, which is a substrate for the occurrence of degenerative processes and necrobiotic major structural components of the body. In turn, a direct toxic effect of ethanol and its metabolites on the wall microvascular contributes to ischemia and necrosis of the hepatocytes with the development of severe inflammatory reactions in the surrounding liver tissue, which in turn is the direct cause of the disturbances regeneration nature and excessive proliferation connective tissue with the subsequent restructuring of the

vascular bed. Identified and described the morphological criteria of changes in liver's tissue in cases of death from alcoholic cardiomyopathy should be considered in conjunction with other visceral manifestations, being a reflection of the alcohol intoxication in chronic alcoholism.

Keywords: steatosis; cirrhosis of the liver; alcoholic cardiomyopathy.

В настоящее время известно, что главную роль в развитии патологических процессов в жизненно важных органах при хронической алкогольной интоксикации играет прямое токсическое действие этанола и его метаболитов [8, 9, 12, 13]. Подавляя процессы энергетического метаболизма, этанол и его метаболиты активируют не только лизосомальный аппарат, но и сложные многогранные процессы окисления липидов, что непосредственно ведет к развитию дистрофических, а также деструктивных изменений основных компонентов гистогематического барьера (ГГБ) внутренних органов. В свою очередь, тяжелые дистрофические и деструктивные изменения ГГБ влекут за собой развитие функциональной декомпенсации жизненно важных органов.

Несомненно, одним из ярких висцеральных проявлений хронической алкогольной интоксикации является алкогольное поражение печени. Ведь именно в ней, как известно, под действием сложных ферментативных систем происходит основной обмен этанола и его метаболитов с развитием мощного сдвига окислительно-восстановительного равновесия и кислотно-основного состояния [1, 4, 14, 15].

Однако, несмотря на обилие значительного количества морфологических данных о токсическом поражении печени, структурные изменения основных компонентов ГГБ ткани печени при ее алкогольном поражении остаются до сих пор актуальными и малоизученными, что, в свою очередь, затрудняет возможность установления диагностических критериев и алгоритма микроскопического исследования данного органа.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение и оценка морфологических изменений ткани печени в случаях внезапной сердечной смерти от алкогольной кардиомиопатии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для настоящего исследования послужили акты судебно-медицинских вскрытий и парафиновые блоки аутопсийного материала из архива СПб ГБУЗ «БСМЭ» в количестве 152 случаев (78 женщин и 74 мужчины) за период с 2013 по 2015 г. Средний возраст умерших мужчин составил 42 ± 2 года, женщин — 44 ± 2 года. Согласно данным судебно-медицинских исследований СПб ГБУЗ «БСМЭ» во всех исследуемых случаях

непосредственной причиной смерти явилась острая недостаточность сердца, обусловленная алкогольной кардиомиопатией. Сопутствующие заболевания в исследуемых наблюдениях были представлены хроническим индуративным панкреатитом, хроническим бронхитом вне обострения, у отдельных лиц женского пола была выявлена миома матки и узловатый коллоидный зуб.

Для проведения гистологического исследования изготавливали парафиновые срезы толщиной 5 мкм и монтировали их на подготовленные предметные стекла. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, суданом III, а также была использована окраска эластических волокон по Вейгерту. Гистологический материал изучали с помощью световой микроскопии при двадцатикратном увеличении (DP-2 BSW OLIMPUS, Tokio, Japan). Статистический анализ полученных значений сосудисто-стромального и паренхиматозного компонентов проводился с применением пакета прикладных статистических программ SPSS Statistics 20 (США). При статистическом анализе значения полученных данных были представлены в виде средневыворочного и полуширины доверительного интервала ($M \pm m$). Анализ различий значений независимых выборок проводился с помощью *U*-критерия Манна–Уитни. Различия считались достоверно значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно результатам анализа макроскопического описания, зафиксированных в актах судебно-медицинского исследования трупа, во всех изученных случаях патологические изменения печени независимо от пола и возраста умершего носили яркий характер. В 123 исследуемых случаях (60 женщин, 63 мужчины) печень была равномерно увеличена в своих размерах, с гладкой поверхностью, на разрезе желтого цвета с выражено полнокровными сосудами. Однако в 19 % исследуемых случаях (18 женщин, 11 мужчин) печень была резко уменьшена в размерах, с мелкобугристой поверхностью, плотной консистенции. На разрезе умеренно полнокровная ткань печени была преимущественно желто-коричневого цвета и представлена множественными мелкими четко контурированными узлами, отграниченными друг от друга фиброзными прослойками сероватого цвета.

В процессе гистологического исследования во всех образцах ткани печени особое внимание обращало на себя выраженное полнокровие центральных вен, синусоидных капилляров, а также вен портальных трактов с умеренным отеком сосудистых стенок во всех полях зрения. Просвет вен был значительно расширен с выраженным уплощением эндотелия. На фоне выраженного полнокровия вен и капилляров отмечалось неравномерное полнокровие артерий с некоторым сужением их просвета. Эндотелиоциты артерий резко выбухали в просвет сосуда и располагались частоколом, ядра гладкомышечных клеток были укорочены, а внутренняя эластическая мембрана была извита. Набухшие и деформированные эндотелиальные клетки синусоидных капилляров с неравномерно эозинофильной цитоплазмой располагались на относительно одинаковом расстоянии друг от друга с умеренным, местами выраженным отеком пространства Дриссе.

В исследуемых случаях с сохранной структурой ткани печени склеротические изменения вокруг сосудов были незначительными и проявлялись в виде слабовыраженного разрастания нежнволокнистой соединительной ткани вокруг отдельных центральных вен. В свою очередь, в исследуемых образцах с выраженной перестройкой ткани печени в случаях ее цирроза отмечалось выраженное разрастание соединительной ткани как вокруг сосудов, так и в сосудистой стенке преимущественно в венах с последующей деформацией просвета сосуда. Необходимо отметить, что в исследуемых случаях цирроза печени отмечалось формирование системы капилляризации синусоидов ложных долек в виде появления в синусоидах соединительнотканной мембраны. При окраске исследуемых образцов тканей печени по Вейгерту ход эластических волокон в стенках сосудов изменен не был.

При микроскопическом исследовании в 81 % исследуемых случаев (60 женщин, 63 мужчины) структура ткани печени была сохранена либо полностью нарушена, особенно при жировом гепатозе, когда отмечалась диссоциация гепатоцитов и дисконкомплексация печеночных балок.

Во всех полях зрения гепатоциты находились в состоянии разной степени выраженности жировой дистрофии (от микровезикулярного до макровезикулярного стеатоза), лишь в отдельных исследуемых случаях жировая дистрофия гепатоцитов носила очаговый характер. Как правило, мелкие жировые капли отмечались в цитоплазме гепатоцитов, располагающихся преимущественно в центре печеночных долек (центролобулярно), тогда как крупные жировые вакуоли были визуализированы в гепатоцитах периферических частей долек. В срединных

и периферических отделах печеночных долек среди гепатоцитов с «пенистой» жировой дегенерацией цитоплазмы определялись гепатоциты в состоянии крупнокапельной жировой дистрофии со смещением ядра к клеточной оболочке с образованием так называемых «перстневидных клеток» (рис. 1).

Наряду с жировой дистрофией гепатоцитов (в 100 % исследованных случаев) нами были определены гепатоциты (увеличенные в размерах клетки в виде огромных вакуолей с пузырьковидным ядром) в состоянии гидропической и баллонной дистрофии, которые располагались преимущественно в центральных и срединных отделах печеночных долек и в редких случаях в периферических отделах долек. В значительной части исследуемых случаев (в 62 %) в цитоплазме гепатоцитов, располагающихся как в центральных, так и в периферических отделах долек, нами были визуализированы в виде глыбок эозинофильные включения, известные под таким названием, как алкогольный гиалин или тельца Маллори (рис. 2). Вокруг гепатоцитов,

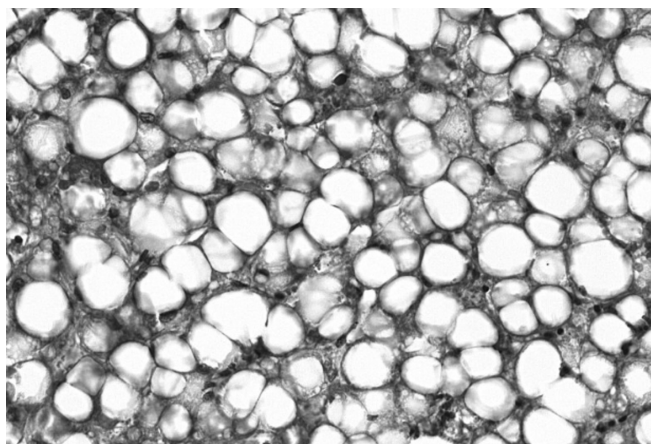


Рис. 1. Макровезикулярный стеатоз (окраска гематоксилином и эозином, ув. ×400)

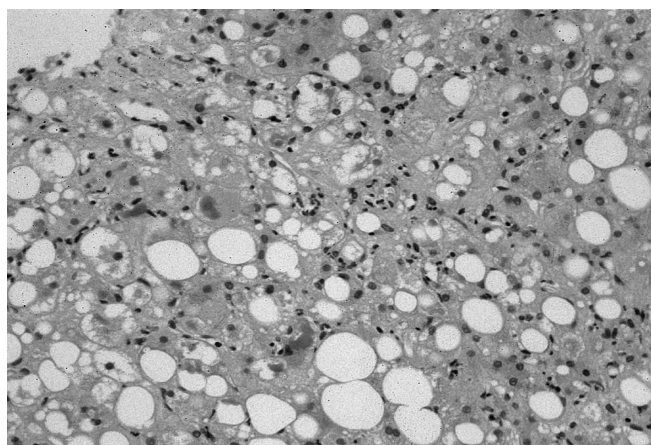


Рис. 2. Тельца Маллори в цитоплазме гепатоцитов, вокруг которых отмечаются лейкоциты (окраска гематоксилином и эозином, ув. ×400)

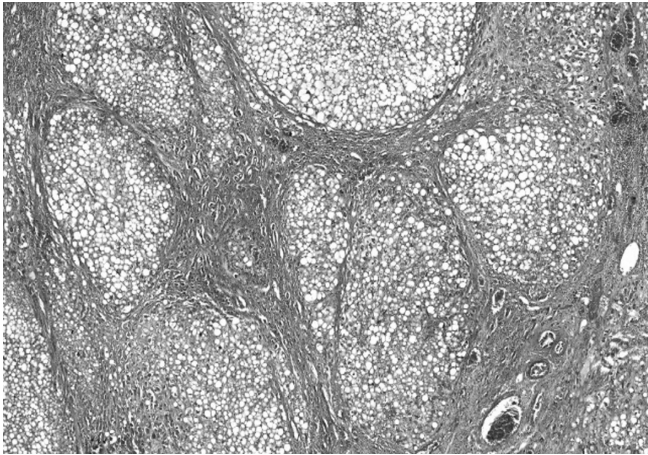


Рис. 3. Цирроз печени с формированием ложных долек, состоящих из гепатоцитов в состоянии выраженной жировой и белковой дистрофии (окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$)

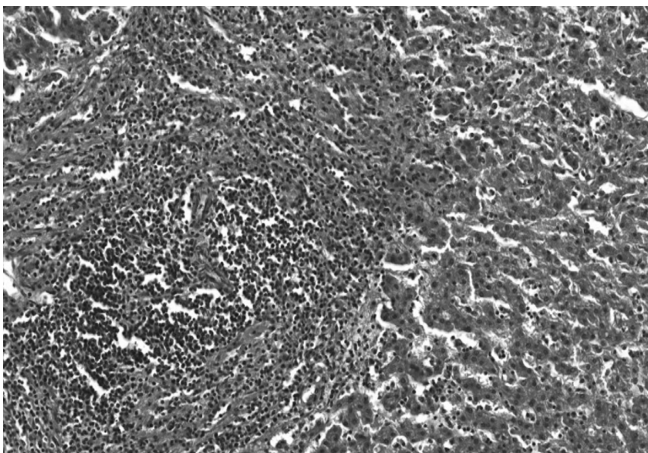


Рис. 4. Выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью лейкоцитов расширенных склерозированных портальных трактов (окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 400$)

содержащих тельца Маллори, располагались нейтрофильные лейкоциты — от единичных до небольших скоплений.

Во всех исследуемых случаях на фоне выраженных дистрофических изменений в ткани печени отмечались разной степени выраженности склеротические изменения стромы: от разрастания рыхлой, нежнотоволокнистой соединительной ткани вокруг центральных вен с незначительным расширением портальных трактов до выраженного перипортального и централобулярного перивенулярного фиброза, а также местами перипортального фиброза. В 19 % исследуемых случаев (18 женщин, 11 мужчин) в ткани печени мы наблюдали выраженную перестройку структуры ткани печени вследствие формирования портального цирроза печени. В исследуемых образцах ткани печени отмечалось вкли-

нение в печеночные дольки тонких фиброзных септ из расширенных фиброзированных перипортальных полей с последующим соединением центральных вен с сосудами портальных трактов и образованием мелких ложных долек, состоящих из пролиферирующих гепатоцитов в состоянии жировой и белковой дистрофии с отсутствием радиальной ориентации печеночных балок (рис. 3).

В отдельных полях зрения отмечалась пролиферация желчных протоков с явлениями холестаза. На большем исследуемом протяжении в строме расширенных склерозированных портальных трактов, а также в фиброзных септах определялась диффузная, местами очаговая воспалительная инфильтрация, состоящая преимущественно из лимфоцитов и макрофагов с примесью лейкоцитов (рис. 4).

Выявленные показатели корреляционного анализа морфологических изменений паренхиматозного и стромально-сосудистого компонентов ткани печени в исследуемых группах мужчин и женщин отличались друг от друга статистически незначимо ($p > 0,05$).

Отсутствие значимых различий позволило нам предположить, что соотношения морфологических изменений ткани печени в случаях внезапной сердечной смерти от алкогольной кардиомиопатии в исследуемых группах не находились в прямой корреляционной зависимости от возраста и половой принадлежности.

Таким образом, как описанные макроскопические изменения печени, так и выявленные нами в процессе исследования гистологические признаки тяжелой паренхиматозной жировой и белковой дистрофии ткани печени со сложной перестройкой сосудисто-стромального компонента являются следствием непосредственного токсического воздействия этанола и его метаболитов на составные компоненты ткани печени.

Как известно, под действием этанола происходит подавление окисления жирных кислот в цикле лимонной кислоты с увеличением концентрации альфа-глицерофосфата, что и ведет к накоплению жирных кислот не только в гепатоцитах, но и в макрофагах портальных трактов, при этом увеличивается количество липофибробластов, участвующих в формировании фиброза печени [3, 7, 10]. Выраженность и распространенность жировой дегенерации ткани печени, вероятнее всего, связаны с длительностью токсического действия этанола и его метаболитов [2, 5, 6, 11].

В свою очередь, нарастающие явления стеатоза печени сопровождаются повреждением клеточных органелл. В результате тяжелых дистрофических изменений гепатоцитов возникает агрегация филамен-

тов цитоскелета с образованием телец Маллори (алкогольный гиалин), которые обладают антигенными свойствами, что является субстратом для воспалительной реакции и одной из причин формирования фиброза ткани печени. Однако стоит отметить, что наличие в ткани печени телец Маллори не является характерным только для алкогольного поражения печени, так как их появление может быть выявлено и при других заболеваниях, таких как сахарный диабет, болезнь Вильсона и первичный билиарный цирроз печени.

Также необходимо отметить, что в развитии ряда патологических изменений в ткани печени в случаях ее алкогольного повреждения важную и, пожалуй, главную роль играет нарушение органного кровотока, а именно микроциркуляции. Выявленные нами в ходе исследования морфологические изменения эндотелиальной выстилки микроциркуляторного русла показали, что помимо прямого цитотоксического действия этанола и его метаболитов в основе развития повреждения эндотелиальной выстилки микроциркуляторного русла лежат клеточные реакции, связанные с воздействием медиаторов (гистамин, серотонин и т. п.), выброс которых происходит вследствие раздражения реактивных клеток, что влечет за собой набухание, деформацию и повышение активности клеточных мембран эндотелия с расширением межклеточных пространств. Развитие повышенной проницаемости эндотелиальной выстилки способствует нарушению транспорта электролитов и питательных веществ с изменениями трофики ткани печени, что является субстратом для возникновения дистрофических и некробиотических процессов в основных структурных компонентах органа.

Процессу развития выраженных склеротических изменений в ткани печени предшествует ряд патологических изменений. Прямое токсическое действие этанола и его метаболитов на стенку сосудов микроциркуляторного русла способствует возникновению ишемии и некроза гепатоцитов с развитием выраженной воспалительной реакции в окружающей ткани печени, что, в свою очередь, является непосредственной причиной нарушения характера регенерации, а также избыточного разрастания соединительной ткани с последующей перестройкой сосудистого русла.

Выявленное преимущественно венозное полнокровие сосудов исследуемой ткани печени, скорее всего, является проявлением острой сердечной недостаточности вследствие непосредственного алкогольного поражения структур миокарда, в том числе и сосудов микроциркуляторного русла.

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что выявленные морфологические изме-

нения ткани печени в случаях внезапной сердечной смерти от алкогольной кардиомиопатии являются ярким отражением алкогольной интоксикации и их следует рассматривать в совокупности с другими висцеральными проявлениями, развивающимися при хроническом алкоголизме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Витер В.И., Кунгурова В.В., Коротун В.В. Судебно-медицинская гистология. Руководство для врачей. – Ижевск; Пермь: Экспертиза, 2011. [Viter VI, Kungurova VV, Korotun VV. Forensic histology. A guide for doctors. Izhevsk; Perm': Ekspertiza; 2011. (In Russ.)]
2. Осьминкин В.А. Некоторые гистологические критерии поражения почек и печени при смерти от острого отравления этиловым спиртом // Судебно-медицинская экспертиза. – 2015. – № 1. – С. 18–21. [Os'minkin VA. Some histological criteria for the renal and hepatic lesions in the case of death from acute intoxication with ethyl alcohol. *Sudebno-medicinskaya ehkspertiza*. 2015;1:18-21. (In Russ.)]
3. Пермяков А.В., Витер В.И. Патоморфология и танатогенез алкогольной интоксикации. – Ижевск: Экспертиза, 2002. [Permyakov AV, Viter VI. Morbid anatomy and thanatogenesis of the alcoholic intoxication. Izhevsk: Ekspertiza; 2002. (In Russ.)]
4. Пермяков А.В., Витер В.И., Неволи Н.И. Судебно-медицинская гистология: руководство для врачей. – Ижевск; Екатеринбург: Экспертиза, 2003. [Permyakov AV, Viter VI, Nevoli NI. Forensic histology: a guide for doctors. Izhevsk; Ekaterinburg: Ekspertiza, 2003. (In Russ.)]
5. Пиголкин Ю.И., Богомоллова И.Н., Богомоллов Д.В., Аманмуратов А.Х. Применение морфометрии печени при дифференциальной диагностике хронических алкогольных и наркотических интоксикаций // Судебно-медицинская экспертиза. – 2002. – № 1. – С. 22–24. [Pigolkin Yul, Bogomolova IN, Bogomolov DV, Amanmuradov AN. The application of morphometry of the liver during the differential diagnosis of chronic alcoholic and narcotic intoxication. *Sudebno-medicinskaya ehkspertiza*. 2002;(1):22-24. (In Russ.)]
6. Пиголкин Ю.И., Дубровин И.А., Горностаев Д.В. Судебно-медицинская экспертиза внезапной (скоропостижной) смерти // Атлас по судебной медицине. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 275–299. [Pigolkin Yul, Dubrovin IA, Gornostaev DV. Forensic examination of sudden (unexpected) death. Atlas po sudebnoj medicine. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. P. 275-299. (In Russ.)]
7. Пиголкин Ю.И., Морозов Ю.Е., Мамедов В.К. Судебно-медицинская диагностика острой и хронической алкогольной интоксикации // Судебно-медицинская

- экспертиза. – 2012. – № 1. – С. 30–33. [Pigolkin Yul, Morozov YuE, Mamedov VK. Forensic diagnosis of sharp and chronic alcohol intoxication. *Sudebno-medicinskaya ehkspertiza*. 2012;(1):30-33. (In Russ.)]
8. Пугач П.В., Круглов С.В., Карелина Н.Р., и др. Строение тимуса и брыжеечных лимфатических узлов новорожденных крыс в результате антенатального влияния этанола // Педиатр. – 2015. – Т. 6. – № 4. – С. 51–55. [Pugach PV, Kruglov SV, Karelina NR, et al. The structure of the thymus and mesenteric lymph nodes of newborn rats as a result of the prenatal influence of ethanol. *Pediatr*. 2015;6(4):51-55. (In Russ.)]
 9. Соколова О.В. Морфологические изменения ткани миокарда при внезапной сердечной смерти от алкогольной кардиомиопатии // Судебно-медицинская экспертиза. – 2016. – № 1. – С. 3–6. [Sokolova OV. The morphological changes in the myocardial tissue after sudden cardiac death from alcoholic cardiomyopathy. *Sudebno-medicinskaya ehkspertiza*. 2016;(1):3-6. (In Russ.)]
 10. Шулуток Б.И. Болезни печени и почек. – СПб.: СПбСГМИ, 1993. [Shulutko BI. Diseases of the liver and kidneys. Saint Petersburg: SPbSGMI; 1993. (In Russ.)]
 11. Feldsein AE, Gores GJ. Apoptosis in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *Frontiers in Bioscience*. 2005;10:3093-9. doi: 10.2741/1765.
 12. Prado V, Caballería J, Vargas V, et al. Alcoholic hepatitis: How far are we and where are we going? *Annals of Hepatology*. 2016;15(4):463-473.
 13. Testino G. Alcoholic diseases in hepato-gastroenterology: a point of view. *Hepatogastroenterology*. 2008;55:371-377.
 14. Wang JH, Batey RG, George J. Role of ethanol in the regulation of hepatic stellate cell function. *World Journal of Gastroenterology*. 2006;12:6926-32. doi: 10.3748/wjg.v12.i43.6926.
 15. Yip WW, Burt AD. Alcoholic liver disease. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2006;23:149-60. doi: 10.1053/j.semdp.2006.11.002.

◆ Информация об авторах

Ольга Витальевна Соколова – канд. мед. наук, доцент, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: last_hope@inbox.ru.

Руслан Абдуллаевич Насыров – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ran53@mail.ru.

◆ Information about the authors

Olga V. Sokolova – MD, PhD, Associate Professor. Department of pathological anatomy with a course of forensic medicine. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: last_hope@inbox.ru.

Ruslan A. Nasyrov – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head. Department of pathological anatomy with a course of forensic medicine. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: ran53@mail.ru.