

Патоморфология нецирротической портальной гипертензии и неполного септального цирроза

Стефан Хюбшер, MB ChB FRCPath - профессор и профессор Leith Патологии печени в Университете Бирмингема и консультант Гистопатолог, Университетская Больница Бирмингемского Фонда Foundation Trust, Бирмингем, Великобритания.

Конфликт интересов: не заявлено.

Аннотация

В этой работе представлен обзор патологических особенностей нецирротической портальной гипертензии (NCPH/НЦПГ) и неполного септального цирроза (ISC/НСЦ), делая упор на практических диагностических подходах и проблемах. Хотя многие заболевания печени могут быть связаны с портальной гипертензией в отсутствии выраженного фиброза, термин Нецирротическая Портальной Гипертензии (NCPH) наиболее широко используются для описания спектра изменений, связанных с окклюзией мелких ветвей воротной вены, также упоминается как «гепато-портальный склероз» или «облитерирующая портальная венопатия». Другие гистологические проявления нецирротической портальной гипертензии (НЦПГ) включают атрофию паренхимы, узловую регенеративную гиперплазию, образование шунтирующих сосудов и очаги синусоидальной дилатации. В более тяжелых случаях очаги распада паренхимы могут быть связаны с образованием деликатных, разделенных волокнистых перегородок, что соответствует неполному септальному циррозу (НСЦ). Хотя НСЦ, как правило, считается частью морфологического спектра НЦПГ, его также можно рассматривать как часть спектра истинного цирроза, или представление цирроза, который полностью или частично регрессировал.

Ключевые слова: гепато-портальный склероз; неполный септальный цирроз; биопсия печени; узловая регенеративная гиперплазия; нецирротическая портальная гипертензия; облитерирующая портальная венопатия.

Вступление

Целью данного обзора является обзор патологических признаков нецирротической портальной гипертензии (НЦПГ) и неполного септального цирроза печени (НСЦ), делая упор на практических диагностических подходах и проблемах, связанных с интерпретацией биопсии печени.

Есть несколько причин, по которым биопсию печени у пациентов с нецирротической портальной гипертензией трудно оценить. Во-первых, в западных странах НЦПГ встречается гораздо реже, чем портальная гипертензия при фиброзе или циррозе печени и, следовательно, может не приниматься во внимание при дифференциальной диагностике. Во-вторых, гистологические изменения часто неуловимы и могут не обнаруживаться, если их специально не искали. Они также мозаичны в распределении и есть потенциальные проблемы с изменчивость выборки, особенно если материал получен при пункционной биопсии. Наконец, НЦПГ включает в себя спектр

морфологических проявлений, связанных между отдельными изменениями, которые наблюдаются при НЦПГ не полностью понятны и есть неопределенность в терминологии, используемой в этом параметре.

Определение нецирротической портальной гипертензии и неполного септального цирроза

Определение нецирротической портальной гипертензии является клинко-морфологическим, то есть имеются клинические признаки возникновения портальной гипертензии при отсутствии цирроза (или значительного фиброза). Все чаще признают то, что аномалии, наблюдаемые в НЦПГ, происходят в результате первичных сосудистых поражений, которые приводят к изменению портального венозного кровотока. Печеночная синтетическая функция обычно хорошо сохраняется. Это отличие от цирроза печени, при котором считается, что изменения портального венозного кровотока возникают как осложнение фиброза и нарушения архитектоники печени. Цирроз также чаще ассоциируется с аномалиями печеночной синтетической функции. Тем не менее, различия между НЦПГ и фиброзом / циррозом печени не всегда четко выражены. С одной стороны, сосудистые поражения, которые происходят при НЦПГ вовлечены в патогенез фиброза и цирроза печени. И наоборот, у пациентов с циррозом печени часто развиваются вено-облитерирующие поражения, похожие на те, которые наблюдаются при НЦПГ как вторичное явление. Взаимосвязи между сосудистыми поражениями и фиброзом печени будут обсуждаться позже.

Определение неполного септального цирроза (НСЦ) является чисто морфологическим. Для него характерны фиброзные перегородки, которые обычно тонкие и фрагментированные или слепо заканчивающиеся (рис. 1) и часто связаны с нарушенными сосудистыми взаимоотношениями, которое также наблюдается при НЦПГ. Сформированные цирротического типа узелки не определяются. Патогенез НСЦ плохо изучен. Он считается частью спектра НЦПГ, возможно отражает позднюю стадию заболевания, но также может рассматриваться как часть спектра истинного цирроза или отражает цирроз не полностью развившийся или частично регрессировавший. В любом случае, НСЦ можно рассматривать как мост между НЦПГ и истинным циррозом.

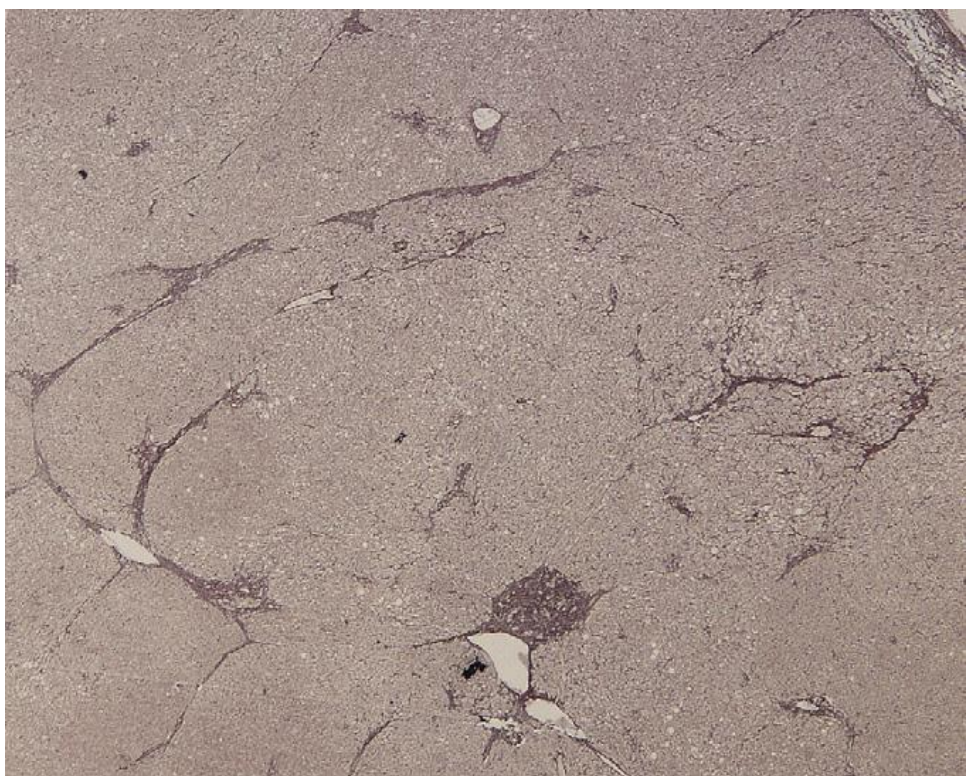


Рисунок 1 Неполный септальный цирроз. Образец гепатэктомии у пациента после трансплантации печени с предполагаемым диагнозом «криптогенный цирроз». Видны тонкие волокнистые перегородки, некоторые из них слепо заканчиваются, другие образуют мостовидные фиброзы. Нормальные сосудистые отношения нарушены, но сформированных цирротического типа узелков не видно. Окраска на ретикулиновые волокна.

Классификация портальной гипертензии

Портальная гипертензия может быть классифицирована несколькими способами, как суммированно в таблице 1.

Relationship to liver	Vessels involved	Relationship to sinusoids
Pre-hepatic	Portal veins (large)	Presinusoidal
	Portal veins (small)	
Intrahepatic	Sinusoids	Sinusoidal
	Hepatic veins (small)	Post-sinusoidal
	Hepatic veins (large)	
Post-hepatic		

Следует считать оправданным подходить к классификации и патогенезу портальной гипертензии руководствуясь нормальной сосудистой анатомией портального венозного кровообращения. Сосуды, вовлеченные в патологический процесс, включают крупные ветви воротной вены (внепеченочные и внутripеченочные), мелкие портальные вены, синусоиды и печеночные вены (маленькие и большие). Портальная гипертензия также может быть классифицирована в соответствии с отношениями сосудистого бассейна к самой печени (до, внутри- или пост-печеночная) или по микроуровню, который основанный на его связи с синусоидальным кровотоком. Стоит отметить, что портальная гипертензия, возникающая при циррозе, может включать в себя элементы, которые охватывают все основные сосудистые звенья в печени. Тем не менее, считается что изменения архитектоники при циррозе в основном влияют на печеночный синусоидальный кровоток, окклюзионные повреждения в небольших портальных и печеночных венах обычно рассматриваются как вторичные феномены при циррозе, также, как и тромбозы крупных ветвей воротной вены.

Первичные сосудистые заболевания печени, которые ассоциированы с нецирротической портальной гипертензией, также могут быть классифицированы в зависимости от уровня поражения кровеносных сосудов (Таблица 2).

Патогенетические механизмы включают тромбоз (для которого есть ряд признанных протромботических факторов) и эндотелиальное повреждение (например, вызванное химиотерапией, приводящее к синдрому синусоидальной обструкции /вено-окклюзионной болезни печени). В то время, как все сосудистые заболевания перечисленные в таблице 2 могут быть связаны с портальной гипертензией в отсутствие цирроза, термин “нецирротическая портальная гипертензия” чаще всего применяется к изменениям, происходящим в результате окклюзии мелких внутripеченочных ветвей воротной вены (также именуемая как “идиопатическая” и нецирротическая внутripеченочная портальная гипертензия).

Подробное обсуждение всех сосудистых заболеваний, которые могут быть ассоциированы с портальной гипертензией в отсутствие цирроза выходит за рамки этого обзора. Вместо этого остальная часть статьи будет посвящена так называемой “идиопатической” НЦПГ, включая клинические доказательства портальной гипертензии (например варикозно-расширенные вены пищевода, спленомегалия, исключая известные факторы риска цирроза (например алкоголь, вирусные гепатиты, радиологические исследования демонстрирующие расширение воротной и печеночных вен и отсутствие цирроза (или значительного фиброза) при биопсии печени. Используются ряд альтернативных терминов, и они включают в себя- «идиопатическая портальная гипертензия», «Нецирротическая портальная гипертензия», «Нецирротическая внутripеченочная портальная гипертензия », «гепато-портальный склероз », «облитерирующая портальная венопатия» и «нецирротический портальный фиброз».

Патоморфологические особенности

Типичные гистологические особенности

Основные характеристики, обычно встречающиеся при НЦПГ перечислены в Таблице 3 и показаны на рисунках 2 - 6. Распознавание любой из этих особенностей при биопсии без явной циррозной фиброзной перегородки должна подсказать рассмотрение НЦПГ и тщательный поиск других особенностей. Таблица также включает некоторые термины, которые наиболее часто используется для описания индивидуальных патологических особенностей НЦПГ. в то время как некоторые исследования используют эти термины таким образом, который предполагает, что они представляют отдельные объекты, все больше признается, что все они являются частью перекрывающегося морфологического спектра.

Таблица 3.

Совокупность гистологических изменений при нецирротической портальной гипертензии	
Гистологические феномены	Морфологические обозначения
Облитерация портальной вены Атрофия паренхимы Узловая регенерация (без фиброза) Эктазия портальной вены (шунтирующие сосуды) Дилатация синусоидов Тонкие прерывистые фиброзные септы	Гепато-портальный склероз Узловая регенеративная гиперплазия Неполный септальный цирроз

Существует все больше свидетельств того, что первичное поражение при НЦПГ - облитерация мелких внутripеченочных ветвей воротной вены (гепато-портальный склероз, облитерирующая портальная венопатия). Например, морфометрические исследования Наканита и коллег показали, что это повреждение присутствовало в 100% случаев, которые ранее классифицировали по-разному как идиопатическая портальная гипертензия, узловая регенеративная гиперплазия, частичная узловая трансформация и неполный септальный цирроз.

Нормальный портальный тракт содержит одну или несколько ветвей печеночной артерии, желчный проток и воротную вену. Печеночная артерия и желчный проток находятся в непосредственной близости друг от друга и обычно примерно одинакового диаметра. Ветвь воротной вены как правило, в 2 - 3 раза больше калибра двух других сосудов и может занимать переменное местоположение. Гепато-портальный склероз характеризуется портальным трактом, содержащим нормальные желчные протоки и артериальные ветви, но отсутствует узнаваемая или соответствующая по размеру ветвь воротной вены (Рисунок 2.).

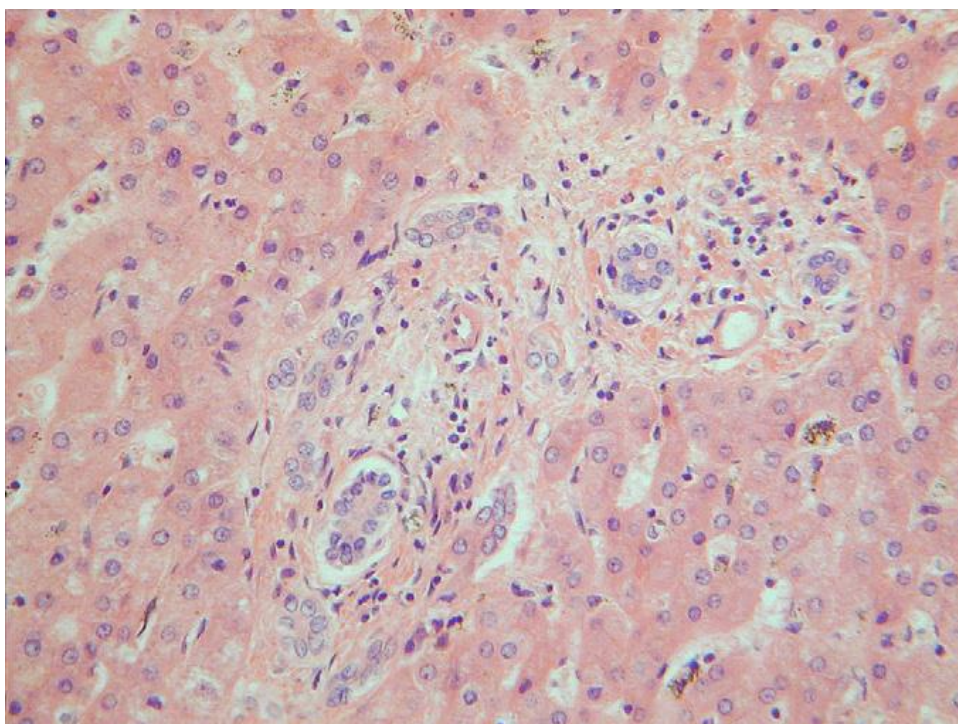


Рисунок 2. Облитерирующая портальная венопатия. Появляются два небольших портальных трактата ненормально тесно сближены. Оба содержат желчные протоки и печеночную артерию ветви без сопутствующих портальных вен. Дуктулярная реакция присутствует на периферии портального тракта слева.

Морфометрические исследования показали, что до 30% у небольших портальных трактов в нормальной печени может отсутствовать ветвь портальной вены, поэтому нахождение случайных портальных областей, не имеющих ветвей портальной вены нормального размера сам по себе не является диагностическим признаком НСРП. Во многих случаях строма портального тракта имеет частично склеротический вид, что возможно, отражает облитерацию ветви портальной вены. Реже, окклюзионные поражения могут быть выявлены в маленьких ветвях портальной вены, особенно окраске на соединительную ткань использующуюся для идентификации стенок ветвей портальной вены. Небольшое количество портальных вен, которые до сих пор являются открытыми, имеют гипертрофию мышечного слоя (артериализация), вероятно, в ответ на повышенное давление (Рисунок 3).

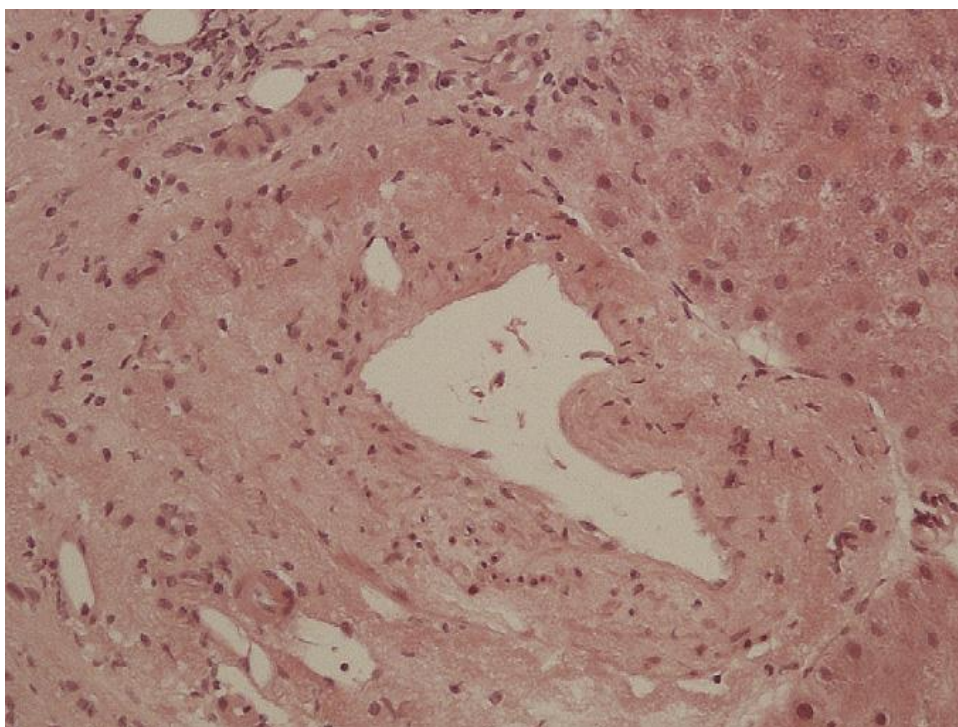


Рисунок 3: Мышечная гипертрофия ветвей портальной вены в ответ на давнюю портальную гипертензию (артериализация).

Другие портальные тракты имеют атрофический или гипопластический внешний вид. Отсутствие значительного воспаления портального тракта другая типичная особенность гепато-портального склероза и полезна для дифференциальной диагностики НЦПГ от других хронических заболеваний печени, при которых портальное воспаление обычно присутствует. Из-за того, что склеротические изменения портального тракта, наблюдаемые в НЦПГ, часто неуловимы, они могут быть легко не распознаны, если не предпринимаются сознательные усилия для поиска соответствующего размера ветвей портальной вены.

Уменьшение портального венозного кровотока приводит к двум другим характеристикам особенности НЦПГ. Первый — это атрофия клеточных пластинок печени, особенно в перивенулярных областях, наиболее удаленных от портального венозного притока. (Рисунок 4)

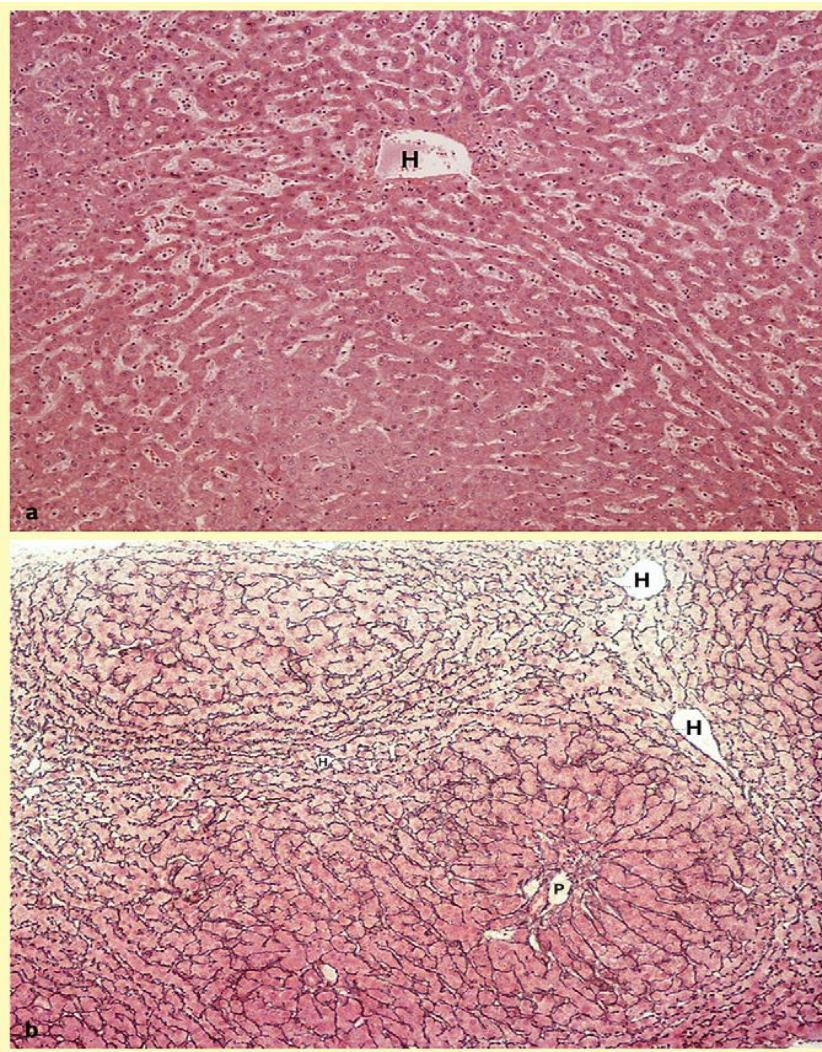


Рисунок 4. Узелковая регенеративная гиперплазия. (а) Гепатоциты, прилегающие к небольшой ветви портальной вены атрофичны. Соседний гепатоцитарный узелок кажется гиперпластическим (Н = печеночная вена). (б) окрашивание ретикулина подчеркивает наличие гиперпластического узелка гепатоцитов по центру у портального тракта (Р), с компрессией клеточных пластин печени в периферической ацинарной области (печеночная вена).

В более тяжелых случаях может быть выражена общая атрофия, приводящая к уменьшенному размеру печени в целом. На микроскопическом уровне это приводит к ненормально близкому расположению портальных трактов друг к другу. Во-вторых, компенсаторная гиперплазия перипортальных гепатоцитов в областях до сих пор получают адекватное портальное венозное кровообращение вызывают узловую регенеративную гиперплазию (NRH/НРГ) (рис. 4). Узелки, как правило, маленькие (диаметром 1 - 3 мм) и редко превышают 1-2 см в диаметре. Нечасто, могут выявляться более крупные узелки, которые могут выглядеть как очаговые поражения. Особенности атрофии паренхимы и НРГ часто неуловимы и могут быть трудно различимы при обычной окраске гематоксилин-эозином (Н & Е). Окраска на ретикулиновые волокна отчетливее выделяет существующие изменения (рисунок 4b). Атрофия и NRH также, как правило, неоднородны в распределении и поэтому склонны к проблемам с изменчивостью выборки. На периферии гиперпластических узелков при НРГ часто

бывают фокусы перисинусоидального фиброза, проходящего рядом с атрофическими клеточными пластинками (Рисунок 5).

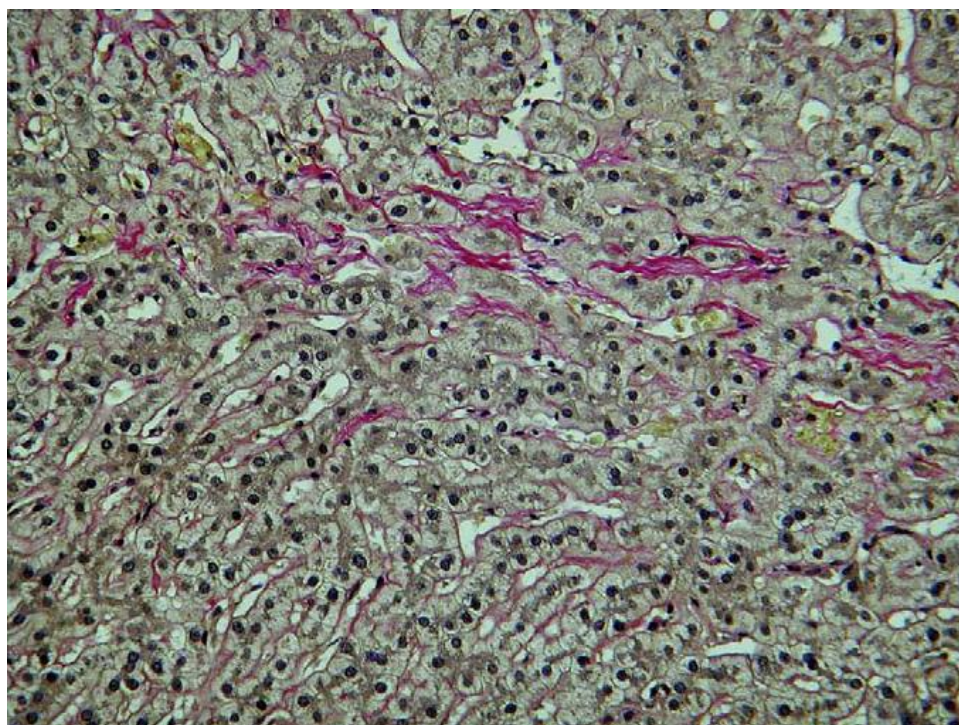


Рисунок 5. Перисинусоидальный фиброз при узловой регенеративной гиперплазии. Коллагеновые волокна откладываются в перисинусоидальной зоне вдоль сжатых пластинок клеток печени на периферии гиперпластического узелка гепатоцитов. Фокально, по-видимому, появляется облитерация синусоидального пространства. (Гематоксилин ван Гизон).

Это ассоциируется с активацией перисинусоидальных звездчатых клеток, которые экспрессируют актин гладких мышц, указывающий на трансформацию в миофибробласты. Эти изменения могут сформировать предпосылки для развития неполных фиброзных перегородок, рассматриваемых как часть спектра «неполного септального цирроза» (см. рис. 1). Они также напоминают перисинусоидальный / перицеллюлярный фиброз, который наблюдается при жировой болезни печени. Признание связанных сосудистых / гистоархитектурных изменений НЦПГ и отсутствие очевидных особенностей жировой болезни печени должны помочь указать на правильный диагноз.

Еще одно компенсаторное изменение после облитерации портальной вены - появление шунтирующих сосудов портальной вены, которые выглядят как ветви эктатических вен, выпячивающихся в соседнюю паренхиму печени (рис. 6).



Рисунок 6. Перипортальный “шунтирующий сосуд”. Расширенная ветвь портальной вены выпячивается в соседнюю паренхиму печени. Гематоксилин ван Гизон.

Эти шунтирующие сосуды могут развиваться из входных венул или из расширенных ветвей периферического сосудистого сплетения, а также могут расширяться на некоторое расстояние в соседнюю паренхиму печени. Шунтирующие сосуды также приводят к развитию областей паренхимы с гиперпепфузией, в результате чего возникают очаги синусоидальной дилатации с переменным застоем, также называемые «мегасинусоиды» (Рисунок 7), которые могут имитировать изменения, наблюдаемые при пелиозном гепатите или препятствии венозного оттока.

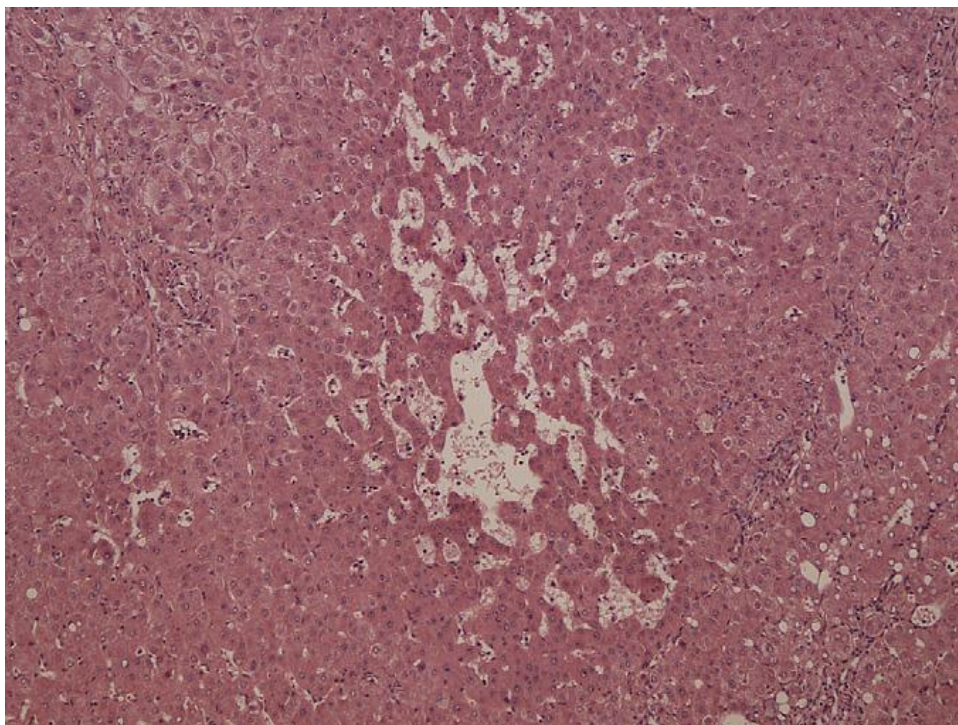


Рисунок 7. Синусоидальная дилатация присутствует в центрилобулярной области. Предполагается, что это представляет собой локализованную область гиперперфузии в зоне, где портальное венозное кровоснабжение все еще неизменно.

Области атрофии паренхимы и / или исчезновения паренхимы могут привести к развитию очагов коллапса и образованию пассивных сефт приводящих к образованию тонких прерывающихся фиброзных сефт (неполный септальный цирроз). (см. Рис. 1). В биопсиях, которые являются небольшими или фрагментированными неполный септальный цирроз может быть трудно отличим от неактивного макронодулярного цирроза. Как будет описано позже, есть основания полагать, что случаи, когда сосудистые поражения тяжелый или широко распространенные прогрессирующий фиброз в некоторых случаях приводит к циррозу.

Ряд особенностей НЦПГ, в том числе атрофия, узловатость и фиброз имеют тенденцию быть более выраженным в субкапсулярной области печени, что возможно, отражает региональное изменение портального венозного кровообращения. Это может привести к изменениям субкапсулярной области, напоминающим цирроз, в то время как остальная печень показывает более тонкий архитектурный изменения, более типичные для НЦПГ. Это имеет значение для оценки образцов биопсии, полученных из субкапсулярной области (включая клиновидную биопсию), которая может передать вводящее в заблуждение впечатление, что печень в целом циррозная.

Другие гистологические особенности

Билиарные особенности обычно наблюдаются у пациентов с нецирротической портальной гипертензией (НЦПГ) для которого используется термин “портальная гипертензивная билиопатия” (Таблица 4).

Краткое изложение «билиарных особенностей», которые могут наблюдаться при нецирротической портальной гипертензии («портальная гипертензивная билиопатия»). Это главным образом происходит как осложнение внепеченочной обструкции воротной вены, но может также происходить при внутрипеченочный НЦПГ, обычно в меньшей степени (от Dhiman. Gut 2007; 56: 1001-1008)		
	Внепеченочная обструкция воротной вены	Идеопатическая НЦПГ
Частота билиарных особенностей	94% (81-100%)	9-40%
Клиническая манифестация	19% с симптомами (5-38%)	Редкие симптомы Холестатические общие тесты печеночной функции (LFTs)
Патогенез	Каверноматозная трансформация воротной вены и формирование варикозного расширения желчных протоков	Механизм неопределенный
Гистологические особенности	Напоминают склерозирующий холангит	Напоминают склерозирующий холангит

Таблица 4.

Портальная гипертензивная билиопатия в основном наблюдается у пациентов с обструкцией внепеченочной воротной веной, когда это происходит в результате каверноматозной трансформации воротной вены с образованием варикозного расширения вен холедоха, что приводит к сжатию желчных протоков и изменениям, напоминающим те, которые наблюдается при первичном склерозирующем холангите (ПСК). Билиарные особенности также наблюдаются реже у пациентов с идиопатической НЦПГ. Патогенез неясен, но один из предложенных механизмов заключается в том, что сосудистые нарушения в небольших портальных трактах могут поставить под угрозу кровоснабжение желчных протоков через перибиллиарные сосудистые сплетения. Холестатические изменения биохимических показателей печеночной функции печени распространены, но симптоматические заболевания желчевыводящих путей встречаются редко. Самыми распространенными морфологическими изменениями являются дуктулярная реакция в краевых зонах (см. Рис. 2) и перипортальные депозиты медь-ассоциированного белка. Очаги перидуктального фиброза встречаются до 50% пациентов, и напоминают изменения, наблюдаемые при первичном склерозирующем холангите (ПСХ), но потеря желчных протоков нечастый признак. Перипортальное накопление глобул альфа-1-антитрипсина также было описано при идиопатической НЦПГ.

Патогенетические механизмы

Первичная нецирротическая портальная гипертензия

Предлагаемая схема эволюции гистологических изменений происходящих при НЦПГ суммирована на рисунке 8.

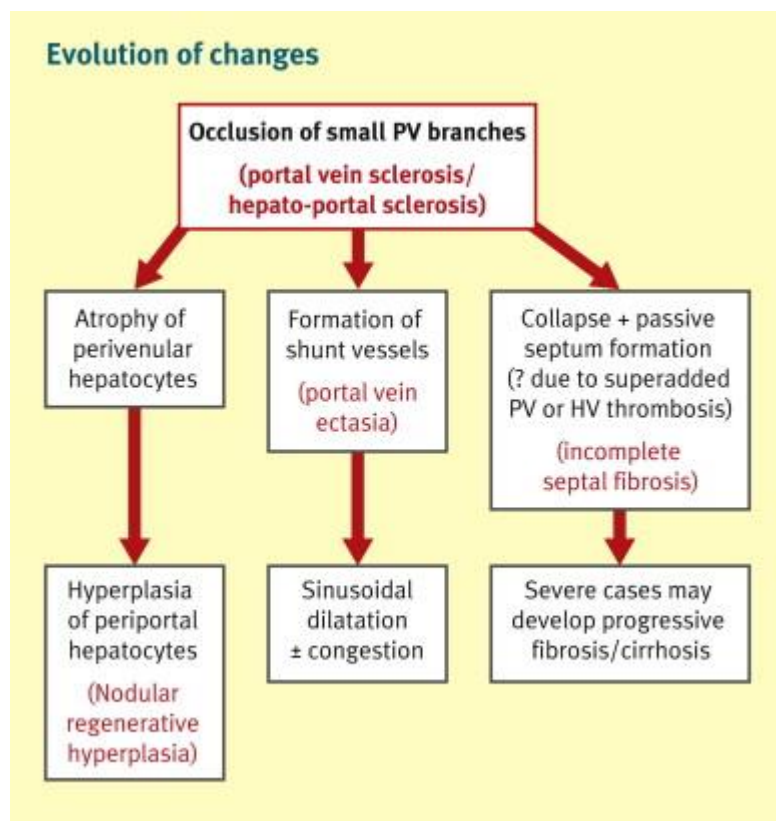


Рисунок 8. Предлагаемая схема эволюции гистологических изменений при НЦПГ. «Первый удар» - окклюзия небольших ветвей воротной вены. Это приводит к атрофии гепатоцитов и появлению очагов узловой регенеративной гиперплазии в перипортальных регионах. Затем следует формирование шунтирующих сосудов в областях, где портальные вены все еще проходимы, что приводит к зонам синусоидальной гиперперфузии, приводящим к очагам синусоидальной дилатации. Зоны коллапса, образование септ и развитие фиброза происходят как поздние события и могут привести к изменениям, которые трудно различить от других причин фиброза или цирроза печени.

При условии, что окклюзия мелких ветвей воротной вены - «первый удар», атрофия и очаги НРГ происходят как самые ранние поражения, сопровождаемые формированием шунтирующих сосудов и очагов синусоидальной дилатации. Клинические признаки портальной гипертензии могут быть связаны как с первичным окклюзионным поражением в мелких портальных венах, так и с вторичными изменениями, такими как НРГ и перисинусоидальный фиброз, которые в дальнейшем нарушают синусоидальный кровоток. Области коллапса, формирования септ и развитие фиброза происходят как поздние события, и могут привести к изменениям, которые трудно отличить от другой причины фиброза или цирроза печени.

Эволюцию морфологических изменений при идиопатической НЦПГ трудно продемонстрировать в серийных биопсиях. Это отчасти связано с нежеланием пациентов с биопсией на регулярной основе, но также из-за проблемы с изменчивостью выборки. Тем не менее, в исследованиях документировавших гистологические особенности НЦПГ, НРГ является наиболее общей аномалией, присутствующей в > 90% случаев. В противоположность этому, неполный септальный цирроз в основном наблюдается у пациентов с тяжелым или давним заболеванием. В двух недавних исследованиях 24 пациентов, перенесших трансплантацию печени для

НЦПГ, неполный септальный цирроз печени имел место в 13 (54%) случаях, в то время как НРГ присутствовал в 92% случаев. Описан единственный случай в котором предполагается эволюция от идиопатической портальной гипертензии до неполного септального цирроза, потребовавший трансплантацию печени в течение 13-летнего периода (19). Другое недавнее исследование показало, что облитерирующая портальная венопатия, обнаруженная при биопсии печени, может предшествовать последующему развитию клинических признаков портальной гипертензии, в некоторых случаях на несколько лет (17).

Механизмы, лежащие в основе окклюзии мелких ветвей воротной вены плохо изучены. Тромботическая окклюзия является наиболее вероятным механизмом и протромботическая тенденция была выявлена у 20–50% пациентов (3,17,20). Признанные протромботические факторы включают миелопролиферативные заболевания, белок S или дефицит C и антифосфолипидные антитела. Недавнее исследование показало эндотелиально-мезенхимальное перерождение как механизм окклюзии мелких ветвей воротной вены при идиопатической портальной гипертензии. Экспрессия мезенхимальных маркеров, таких как pSmad2 и S100A4 был связан со сниженной экспрессией сосудистого эндотелиального маркера CD34. (21)

Хотя облитерирующая портальная венопатия обычно считается наиболее важным механизмом в патогенезе НЦПГ, синусоиды также были предложены в качестве возможного места первичного аффекта. В исследовании, проведенном Hillaire и соавторами, 61% пациентов с НЦПГ имели НРГ и перисинусоидальный фиброз без явной портальной венозной окклюзии. (3) Это контрастирует с распространенностью 96-100% портальной венопатии в двух других исследованиях (4,17). Одним из возможных объяснений этих разрозненных результатов может быть неоднородное распределение поражений ветвей портальных вен и последующий отбор материала, и изменчивость в образцах, полученных при пункционной биопсии. (1) Исследование заклинивающего давления также предложило синусоиды в качестве возможного места обструкции (22), хотя это может представлять вторичную синусоидальную компрессию в результате НРГ. (8) Другие синусоидальные аномалии, описанные у пациентов с НЦПГ включают увеличение внутрисинусоидальных Т-лимфоцитов, в некоторых случаях, связанные с апоптозом клеток синусоидального эндотелия. (23,24)

Вторичная нецирротическая портальная гипертензия

Ряд морфологических изменений, наблюдаемых при идиопатической НЦПГ также были описаны как вторичное явление в диапазоне других заболеваний, связанных с портальной гипертензией в отсутствие прогрессирующего фиброза или цирроза. (2,8) Самым распространенным проявлением является узловая регенеративная гиперплазия. Суммарно, основные примеры представлены в таблице 5. Для более подробного обсуждения других причин НЦПГ, читатель может ознакомиться в источниках (2,8). Среди различных заболеваний, перечисленных в таблице 5, значительный недавний интерес проявлен к портальной венопатии, возникающей у ВИЧ-положительных пациентов. (25) Основным фактором риска, как представляется, является кумулятивное воздействие антиретровирусных препаратов, что свидетельствует о лекарственно

индуцированном токсическом повреждении эндотелиальных клеток как вероятного механизма. ВИЧ-позитивные пациенты также имеют повышенную распространенность других протромботических факторов, таких как дефицит белка S. Тромбоз крупных портальных вен обычно возникает как вторичное повреждение. Также хорошо известно, что тяжелая портальная гипертензия может возникнуть в отсутствии выраженного фиброза у пациентов с хроническими заболеваниями билиарного тракта, такими как первичный билиарный цирроз и первичный склерозирующий холангит, при которых постулировано, что окклюзия ветвей воротной вены может отражать вторичное повреждение, возникающее в результате повреждения соседних ветвей желчевыводящих протоков. Как обсуждалось ранее, признаки хронического заболевания желчных путей (в том числе изменения напоминающий первичный склерозирующий холангит (ПСХ)) может возникнуть как вторичное явление у пациентов с НЦПГ. В некоторых случаях, когда биопсия печени показывает одновременное присутствие признаков хронической патологии желчевыводящих путей и изменения портальной сосудистой сети, может быть трудно определить первичное нарушение только по гистологическим и клинко-патологическим признакам, поэтому необходимо сопоставление.

Сосудистые поражения в патогенезе цирроза

Оригинальные морфометрические исследования проведенные Wanless и коллегами к предположению, что окклюзионные поражения с участием небольшого портала и ветви печеночной вены могут быть важны в развитии фиброза и цирроза печени. (27) Резюме предлагаемого механизма представлено на рисунке 9. (28)

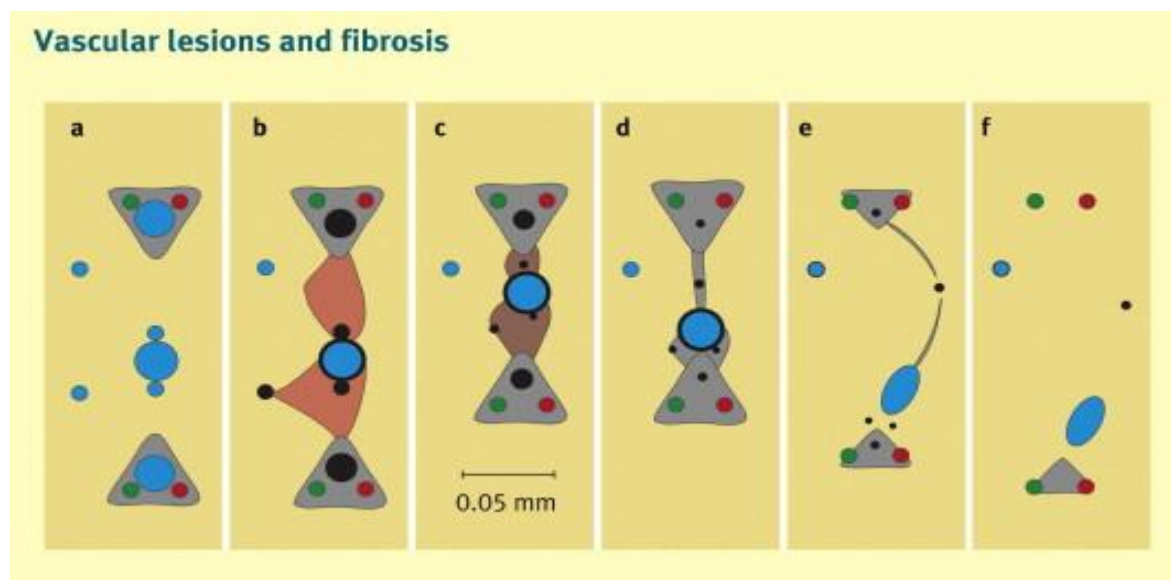


Рисунок 9 Сосудистые поражения в патогенезе фиброза и цирроза печени. **(а)** Нормальная печень с открытыми портальными и печеночными венами (синяя). **(б)** препятствие в ветвях вен (показаны черным цветом) приводит к участкам, в которых гепатоциты подвергаются ишемии (оранжевые). **(с)** Потеря ишемических гепатоцитов приводит к участкам коллапса (коричневый), также называемые “parenchymal extinction”, с ненормально близким взаиморасположением портальных путей и печеночных вен. **(d)** Области некроза паренхимы сменяются фиброзными перегородками (серым), которые образуют портально-портальные связи. Облитерированные вены теперь могут быть включены в области фиброза,

где их трудно идентифицировать. **(д)** Гиперплазия гепатоцитов приводит к удлинению септ и их искривлению в форме. В результате резорбции фиброзной ткани образуются тонкие и фрагментированные перегородки («неполный септальный цирроз»). **(f)** В некоторых случаях фиброзные перегородки полностью рассасываются. Сосудистая архитектура остается ненормальной с остатками портального тракта, у которых отсутствуют портальные вены, облитерированные остатки печеночных вен и нерегулярное расположение портальных трактов и печеночных вен. (От Prof I Wanless, воспроизведено с разрешения.)

В отличие от НЦПГ, где окклюзия небольших ветвей портальных вен происходит в качестве основного события, что, вероятно, связано с тромбозом портальных вен, сосудистая окклюзия, возникающая при хронических заболеваниях печени, связанных с воспалением и фиброзом, может рассматриваться как вторичное событие, чаще всего связано с воспалением портального тракта. Важная составляющая в патогенезе сосудистых нарушений при фиброзе печени — это развитие зон паренхиматозной ишемии (также упоминаются как паренхиматозные “extinction lesions” (исчезающие повреждения?)), которые, как полагают, возникают, когда происходит сочетание облитерации смежных малых ветвей портальной и печеночной вен. Эти паренхиматозные повреждения служат основой для развития фиброзных перегородок. Участки ремоделирования и рассасывания фиброза могут привести к истончению и фрагментации фиброзных перегородок, соответствующие картине неполного септального цирроза печени (также называемые «печеночный репаративный комплекс»).

Клинический аспект

Многие пациенты с НЦПГ, вероятно, не имеют симптоматики. В поддержку этого предположения говорит то, что менее чем в 10% случаев, когда НРГ был выявлен в последовательной серии вскрытий, она имела клинические особенности портальной гипертензии до смерти. (29) В недавнем исследовании Cazals-Hatem с коллегами, 21/59 пациентов с гистологическим диагнозом облитерирующей портальной венопатии не имели клинических признаков портальной гипертензии во время биопсии печени. У шести из этих 21 пациента впоследствии был выявлен внепеченочный тромбоз воротной вены, в то время как у шести из 15 оставшихся пациентов развилась портальная гипертензия во время среднего наблюдения 8,6 лет. (17) Другие аспекты этого интересного исследования обсуждаются в обзоре последних медицинских достижений в области гепатологии на страницах 548-556 этого выпуска. Эти наблюдения имеют последствия для клинического ведения, включая раннее выявление потенциально поддающихся лечению протромботических расстройств.

Большинство пациентов с НЦПГ имеют портальную гипертензию с достаточно хорошо сохраненной печеночной синтетической функцией. Прогноз в таких случаях лучше, чем у пациентов с циррозом с похожей по тяжести портальной гипертензией. Как обсуждалось ранее, холестатические изменения лабораторных показателей распространены. Повышенные сывороточные уровни щелочной фосфатазы (ALP) были выявлены у 25% пациентов с НРГ в одном исследовании (8) и аномальные показатели печеночных функциональных тестов были характерной чертой в 76% случаев НРГ в другом недавнем исследовании. (20). Уровни щелочной фосфатазы (ALP), как правило,

выше у пациентов с симптоматической гипертензивной портальной билиопатией. Хотя синтетическая функция печени, как правило, хорошо сохраняется, прогрессирование печеночной недостаточности происходит в некоторых случаях и может привести к смерти от декомпенсированной болезни печени или необходимости пересадки печени. Большая часть пациентов, перенесших трансплантацию печени для НЦПГ (21/24 в комбинированной серии, сообщенной Krasinskas и Fiel) имели ошибочный пре-трансплантационный диагноз цирроза печени (обычно криптогенный). (7.18) Во многих случаях некорректный пре-трансплантационный диагноз можно объяснить отсутствием биопсии печени при диагностике заболевания печени. Хотя отсутствие тромбозов воротной вены обычно требуется в качестве диагностического критерия идеопатической НЦПГ, есть основание полагать, что тромбоз воротной вены может быть вторичным событием в таких случаях (30) и может также быть фактором, предрасполагающим к развитию печеночной недостаточности. (22) Два недавних исследования, документирующих естественное развитие НЦПГ что она не всегда протекает доброкачественно (17,22). В первом исследовании у 53% пациентов, которых наблюдали в среднем в течение 88 месяцев развились декомпенсированные заболевания печени с общей выживаемостью без трансплантации 69% в течение 10 лет, в то время как в другом недавнем исследовании 19% пациентов прогрессировали до терминальной стадии заболевания печени (смерть или трансплантация) в среднем в течение 8,6 лет.

Выводы

Биопсия печени играет важную роль в диагностике и ведении пациентов с нецирротической портальной гипертензией. В дополнение к исключению наличия значительного фиброза или цирроза, пристальное внимание должно быть уделено выявлению типичных сосудистых и гистоархитектурных изменений НЦПГ, таких как облитерация мелких портальных вен и НРГ, которые часто малозаметны и мозаичны в распределении. В образцах биопсии, которые являются маленькими или фрагментированными, может быть трудно отличить НЦПГ с неполным септальным циррозом печени от неактивного макронодулярного цирроза, и эта трудность также может частично отражать сложные взаимоотношения, которые существуют между сосудистыми поражениями и фиброзом в печени. Биопсия печени может также идентифицировать другие особенности НЦПГ, такие как хронические заболевания билиарного тракта, связанные с портальной гипертензивной билиопатией. В меньшей доле случаев, когда причина портальной гипертензии клинически не определена, биопсия печени может указывать на причину хронического заболевания печени, не связанное с НЦПГ.

Практические цели

- Гистологический диагноз нецирротической портальной гипертензии (НЦПГ) должен включать **больше, чем просто исключение наличия прогрессирующего фиброза или цирроза.**

- Ключевые повреждения, которые необходимо распознать при НЦПГ это отсутствие портальной вены (облитерирующая портальная венопатия), наличие очагов атрофии паренхимы и узловой регенеративной гиперплазии (НРГ).
- Изменения, связанные с паренхиматозной атрофией и НРГ часто бывают незаметными и не могут быть легко оценены при рутинной окраске гематоксилином-эозином. Использование окраски на ретикулиновые волокна помогает выявить соответствующие изменения.
- Сосудистые изменения и изменения гистоархитектоники, которые происходят при НЦПГ, обычно неравномерно распределены. Вариабельность выборки, таким образом, будет проблемой, особенно если получены маленькие образцы при биопсии.
- Гистологические особенности НЦПГ могут предшествовать развитию портальной гипертензии и являются индикатором к продолжению клинического исследования.
- Неполный септальный цирроз (НСЦ) довольно плохо изучен и является объектом, который можно рассматривать лежащим где-то между НЦПГ и истинным циррозом.

РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Sciort R, Staessen D, Van Damme B, et al. Incomplete septal cirrhosis: histopathological aspects. *Histopathology* 1988 Dec; 13: 593-603.
2. Roskams T, Baptista A, Bianchi L, et al. Histopathology of portal hypertension: a practical guideline. *Histopathology* 2003 Jan; 42: 2-13.
3. Hillaire S, Bonte E, Denninger MH, et al. Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: a re-evaluation in 28 patients. *Gut* 2002 Aug; 51: 275-80.
4. Nakanuma Y, Hosono M, Sasaki M, et al. Histopathology of the liver in non-cirrhotic portal hypertension of unknown aetiology. *Histopathology* 1996 Mar; 28: 195-204.
5. Crawford AR, Lin XZ, Crawford JM. The normal adult human liver biopsy: a quantitative reference standard. *Hepatology* 1998 Aug; 28: 323-31.
6. Dhiman RK, Chawla Y, Vasishta RK, et al. Non-cirrhotic portal fibrosis (idiopathic portal hypertension): experience with 151 patients and a review of the literature. *J Gastroenterol Hepatol* 2002 Jan; 17: 6-16.
7. Isabel Fiel M, Thung SN, Hytiroglou P, Emre S, Schiano TD. Liver failure and need for liver transplantation in patients with advanced

- hepatoportal sclerosis. *Am J Surg Pathol* 2007 Apr; 31: 607-14.
8. Reshamwala PA, Kleiner DE, Heller T. Nodular regenerative hyperplasia: not all nodules are created equal. *Hepatology* 2006 Jul; 44: 7-14.
 9. Hidaka H, Ohbu M, Kokubu S, Shibuya A, Saigenji K, Okayasu I. Hepatocellular carcinoma associated with idiopathic portal hypertension: review of large nodules in seven non-cirrhotic portal hypertensive livers. *J Gastroenterol Hepatol* 2005 Mar; 20: 493-4.
 10. Nakanuma Y, Tsuneyama K, Ohbu M, Katayanagi K. Pathology and pathogenesis of idiopathic portal hypertension with an emphasis on the liver. *Pathol Res Pract* 2001; 197: 65e76.
 11. Ohbu M, Okudaira M, Watanabe K, Kaneko S, Takai T. Histopathological study of intrahepatic aberrant vessels in cases of noncirrhotic portal hypertension. *Hepatology* 1994 Aug; 20: 302-8.
 12. Terada T, Ishida F, Nakanuma Y. Vascular plexus around intrahepatic bile ducts in normal livers and portal hypertension. *J Hepatol* 1989 Mar; 8: 139-49.
 13. Ludwig J, Hashimoto E, Obata H, Baldus WP. Idiopathic portal hypertension; a histopathological study of 26 Japanese cases. *Histopathology* 1993 Mar; 22: 227-34.
 14. Berzigotti A, Magalotti D, Zappoli P, Rossi C, Callea F, Zoli M. Peliosis hepatis as an early histological finding in idiopathic portal hypertension: a case report. *World J Gastroenterol* 2006 Jun 14; 12: 3612-5.
 15. Kakar S, Kamath PS, Burgart LJ. Sinusoidal dilatation and congestion in liver biopsy: is it always due to venous outflow impairment? *Arch Pathol Lab Med* 2004 Aug; 128: 901-4.
 16. Dhiman RK, Behera A, Chawla YK, Dilawari JB, Suri S. Portal hypertensive biliopathy. *Gut* 2007 Jul; 56: 1001-8.
 17. Cazals-Hatem D, Hillaire S, Rudler M, et al. Obliterative portal venopathy: portal hypertension is not always present at diagnosis. *J Hepatol* 2011 Mar; 54: 455-61.
 18. Krasinskas AM, Egtesad B, Kamath PS, Demetris AJ, Abraham SC. Liver transplantation for severe intrahepatic noncirrhotic portal hypertension. *Liver Transpl* 2005 Jun; 11: 627-34. discussion 10-11.
 19. Bernard PH, Le Bail B, Cransac M, et al. Progression from idiopathic

portal hypertension to incomplete septal cirrhosis with liver failure requiring liver transplantation. *J Hepatol* 1995 Apr; 22: 495-9.

20. Morris JM, Oien KA, McMahon M, et al. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: survival and associated features in a UK case series. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010 Aug; 22: 1001-5.

21. Nakanuma Y, Sato Y, Kiktao A. Pathology and pathogenesis of portal venopathy in idiopathic portal hypertension: hints from systemic sclerosis. *Hepatol Res* 2009 Oct; 39: 1023-31.

22. Eapen CE, Nightingale P, Hubscher SG, et al. Non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension: associated gut diseases and prognostic factors. *Dig Dis Sci* 2011 Jan; 56: 227-35.

23. Ziol M, Poirel H, Kountchou GN, et al. Intrasinusoidal cytotoxic CD8⁺ T cells in nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Hum Pathol* 2004 Oct; 35: 1241-51.

24. Malamut G, Ziol M, Suarez F, et al. Nodular regenerative hyperplasia: the main liver disease in patients with primary hypogammaglobulinemia and hepatic abnormalities. *J Hepatol* 2008 Jan; 48: 74-82.

25. Cotte L, Benet T, Billioud C, et al. The role of nucleoside and nucleotide analogues in nodular regenerative hyperplasia in HIV-infected patients: a case control study. *J Hepatol* 2011 Mar; 54: 489-96.

26. Abraham SC, Kamath PS, Eghtesad B, Demetris AJ, Krasinskas AM. Liver transplantation in precirrhotic biliary tract disease: portal hypertension is frequently associated with nodular regenerative hyperplasia and obliterative portal venopathy. *Am J Surg Pathol* 2006 Nov; 30: 1454-61.

27. Wanless IR, Nakashima E, Sherman M. Regression of human cirrhosis. Morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis. *Arch Pathol Lab Med* 2000 Nov; 124: 1599-607.

28. Wanless IR, Huang WY. Vascular disorders. In: Burt AD, Portmann BC, Ferrell LD, eds. *MacSween's pathology of the liver*. 6th edn. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2011.

29. Wanless IR. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: a report of 64 cases among 2,500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. *Hepatology*

1990 May; 11: 787-97.

30. Valla DC. Thrombosis and anticoagulation in liver disease. *Hepatology*

2008 Apr; 47: 1384-93.