

В 4-й группе рассматривались результаты РТМЛ с применением очищенных водорастворимых антигенов печеночной ткани, полученные в процессе 20 исследований у больных с недостаточностью кровообращения II и III ст., с застойной печенью в активной фазе заболевания. У этих больных ингибирование миграции лейкоцитов было равно 100%.

Таким образом, из всех вариантов сочетания активности ревматического процесса с наличием изменений со стороны печени торможение миграции лейкоцитов было обнаружено при застойных явлениях со стороны печеночной ткани вследствие недостаточности кровообращения в сочетании с активностью ревматического процесса (в 20 исследованиях). При наличии только одного из этих факторов ингибирования миграции лейкоцитов не установлено. Очевидно, РТМЛ с применением очищенного антигена печеночной ткани отражает взаимосвязь степени сенсибилизации организма к печеночному антигену с активностью ревматического процесса и застойными изменениями со стороны печени. Индекс миграции лейкоцитов колебался в зависимости от активности ревматического процесса и поражения печеночной ткани. В ходе противоревматической терапии с подавлением активности ревматического процесса и уменьшением застойных явлений со стороны печени индекс миграции лейкоцитов имел тенденцию к нормализации, что, вероятно, показывало понижение сенсибилизации организма. Подобная динамика наблюдалась у 14 больных. Низкий индекс миграции лейкоцитов, отсутствие его нормализации констатированы при наличии активности ревматического процесса и застойной печени, при отсутствии клинической ремиссии. Таким образом, было выявлено, что величина индекса миграции лейкоцитов при применении очищенного антигена печеночной ткани зависела также от сдвигов со стороны печени и от улучшения ее функции в ходе терапии. Параллельное изменение активности ревматического процесса и недостаточности кровообращения, отражающееся на величине индекса миграции лейкоцитов в РТМЛ с применением печеночного антигена в наших наблюдениях, подчеркивает взаимосвязь активности ревматического процесса и недостаточности кровообращения.

У 3 больных ревматизмом, поступивших в клинику в тяжелом состоянии, несмотря на активность ревматического процесса и II-III и наличие изменений со стороны печеночной ткани, не было ингибирования миграции лейкоцитов вследствие угнетения иммунологических реакций в этот период заболевания.

Таким образом, применение очищенного антигена печеночной ткани в РТМЛ выявляет аутоагрессивные изменения со стороны печеночной ткани у больных ревматизмом. Торможение миграции лейкоцитов наблюдалось у больных в активной фазе заболевания при застойных процессах со стороны печени, сопровождающихся аутоагрессией.

#### ЛИТЕРАТУРА

I. Soborg M., Bendixen G. Acta med., scand., 1967, 181, 247.

Поступила 27 декабря 1982 г.

УДК 616.36—008.5—07—08

### ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДИФFUЗНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ

В. А. Кузнецов, Г. М. Харин, Р. К. Джорджикия, Г. И. Харитонов

Кафедра факультетской хирургии (зав.—проф. В. А. Кузнецов) Казанского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института им. С. В. Курашова

Частота вовлечения печени в патологический процесс, сопровождающийся значительными изменениями резистентности организма, и неудовлетворительные результаты проводимого лечения обуславливают в наши дни усиленные поиски новых методов и средств для диагностики и коррекции поражений гепатопортальной системы при механической желтухе. Хорошо известен комплекс изменений, развивающихся в печени при внепеченочном холестазе и проявляющихся в совокупности дистрофических, воспалительных, некротических и склеротических процессов. Одновременно с этим при данном виде патологии в последние годы все чаще отмечаются нарушения иммунологической регуляции, нередко лежащие в основе развития структурных и функциональных поражений печени [5, 6]. Однако и до сих пор в клинической практике для оценки степени вовлечения печени в патологический процесс применяются преимущественно биохимические исследования крови, имеющие весьма относительную достоверность. В частности ранее нами было показано, что при сопоставлении функциональных и морфологических показателей состояния печени у больных хроническим калькулезным холестазом и его осложнениями в 64% обнаруживается расхождение между данными биохимических анализов крови и тяжестью диффузного поражения органа. Отсутствуют соответствующие функциональные критерии измененных гистофизиологических параметров

печени [2]. В этой связи теоретически и практически оправданным является детальный сравнительный анализ морфологических, биохимических, иммунологических и клинических данных, полученных в до- и послеоперационный периоды у больных с механической желтухой.

В настоящей работе подобному анализу мы подвергли результаты комплексной диагностики поражений печени у 46 больных с обструкцией холедоха за счет конкрементов (35 чел.) и опухолеобразований головки поджелудочной железы (11 чел.) в дооперационном периоде и у 21 больного после операции. Исследование проведено у лиц обоего пола в возрасте от 36 до 68 лет с длительностью холестаза от 4 до 50 сут. Биохимические исследования крови включали в себя определение содержания билирубина, холестерина, глюкозы, активности щелочной фосфатазы и трансаминаз, основных показателей протеинограммы. Морфологическому изучению подлежал биопсийный материал из IV сегмента печени, серийные срезы которого окрашивали по общепринятым гистологическим и гистохимическим методикам. Для объективности оценки степени выраженности структурных и метаболических изменений мы использовали основные принципы морфометрического анализа, включающие характеристику клеточного состава и площадей сечения структурных компонентов, измерение размеров ядер и ядерно-плазматического коэффициента, вычисление относительных размеров пораженных участков, а также определение на модифицированном сканирующем интегрирующем микроспектрофотометре содержания ДНК в ядрах гепатоцитов [1]. Изменения иммунологической реактивности оценивали по количественному соотношению Т- и В-лимфоцитов в периферической крови, которые устанавливали методами розеткообразования с эритроцитами барана и быка, обработанными антисывороткой и комплектом [3, 4]. Статистическую обработку полученных данных проводили по Ойвину с вычислением t-критерия Стьюдента. Контролем служили результаты аналогичных исследований, проведенных у 9 больных, оперированных по поводу вентральных грыж. Клиническое наблюдение прошли 396 больных механической желтухой, из которых у 196 патологический синдром развился на фоне желчнокаменной болезни и ее осложнений, а 200 пациентов страдали опухолевыми поражениями желчных путей и поджелудочной железы. Для выявления генеза механической желтухи и степени вовлечения печени в патологический процесс наряду со специальными лабораторными исследованиями мы применяли реопантографию, сканирование печени, лапароскопию, фиброгастродуоденоскопию, ретроградную панкреатико-холангиографию, релаксационную дуоденографию.

Полученные данные позволили установить определенную взаимосвязь между показателями морфофункционального состояния печени и иммунологической резистентности организма, с одной стороны, и тяжестью, давностью патологического процесса — с другой. В группе больных с хроническим калькулезным холециститом, осложненным механической желтухой, биохимические изменения крови сводились к незначительной гиперпротеидемии, главным образом за счет увеличения фракций бета- и гамма-глобулинов, к резкому возрастанию содержания прямого и непрямого билирубина и повышению активности щелочной фосфатазы. Остальные биохимические показатели находились в пределах физиологических колебаний. Морфологические изменения в печени проявлялись в виде хорошо известного комплекса структурных нарушений, степень выраженности которых соответствовала давности холестаза. При сроке обструкции холедоха не более 7 дней преобладали проявления отека портальных трактов и некротических изменений близлежащих гепатоцитов, признаки персистирующего гепатита со скоплением желчи в просвете расширенных желчных канальцев и имбибицией цитоплазмы гепатоцитов желчными пигментами. Как правило, воспалительные и дистрофические изменения паренхимы сочетались с резким расширением системы синусоидов и перисинусоидальных пространств. При увеличении сроков механической желтухи в ткани печени возникали явления активной фиброплазии с достоверным увеличением площади, занимаемой межбалочным и междольковым коллагеном ( $0,7 \pm 0,1\%$  в контроле;  $5,6 \pm 0,7\%$  при желтухе), а также отмечалось наличие в строме обильных моноуклеарных инфилтратов. Зоны холестаза локализовались преимущественно в перипортальных пространствах и вблизи фиброзных тяжей, причем внутриклеточные холестаза превалировали над желчными тромбами, наблюдалась также активная пролиферация междольковых желчных протоков. При хронических поражениях желчевыводящей системы с давностью холестаза около 1 мес и более доминировали явления вторичного билиарного цирроза с диффузными холестазами и желчными инфарктами, обильной лимфоидно-гистиоцитарной инфилтративной перипортальных полей, пролиферацией желчных протоков, с портальным и мостовидным фиброзом.

Помимо выраженного комплекса повреждений печеночной ткани, в изучаемом материале методами морфометрического анализа удалось проследить и определенную совокупность изменений, имеющих защитно-приспособительный характер. В частности на ранних сроках механической желтухи статистически достоверным являлось увеличение количества ретикулоэндотелиоцитов (более чем на 25% от исходного уровня). Одновременно с этим происходило и усиление фагоцитарной активности купферовских клеток, что может служить показателем мобилизации физиологической функции печени. Практически во всех наблюдениях в синусоидных клетках отмечалось скопление желчных и, несколько реже, железосодержащих пигментов. О степени выраженности при внепеченочном холестазе регенеративных процессов в печени убедительно свидетель-

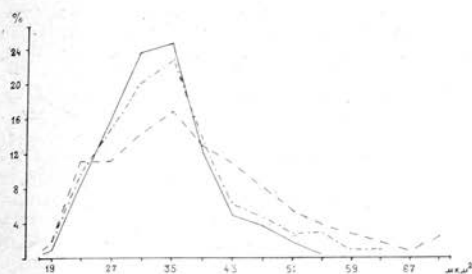


Рис. 1. Вариационные кривые размеров ядер гепатоцитов.

По оси абсцисс — классы размеров ядер, равные их площади, по оси ординат — содержание ядер каждого класса в процентах. Сплошная линия — контроль, прерывистая — механическая желтуха на фоне желчнокаменной болезни, пунктирная — обструкция холедоха опухолевыми образованиями.

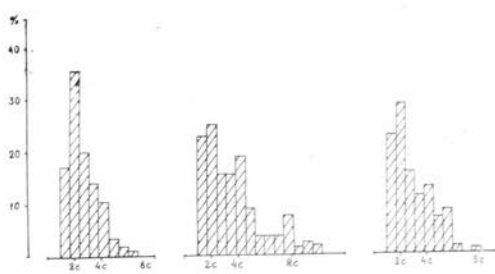


Рис. 2. Гистограммы содержания ДНК в ядрах гепатоцитов.

1 — контроль, 2 — механическая желтуха на фоне желчнокаменной болезни, 3 — внепеченочная желтуха опухолевого генеза. С — количество ДНК в гаплоидном наборе. По оси ординат — содержание ядер каждого класса в процентах.

ствовало возрастание количества двуядерных гепатоцитов, а также клеток с крупными гиперхромными ядрами и увеличенным ядерно-плазматическим коэффициентом. Анализ результатов, полученных при микроспектрофотометрии ядер гепатоцитов, и последующее сопоставление их с данными оптической плотности лимфоцитов показали прямо пропорциональную зависимость между размером ядра печеночной клетки и содержанием в нем ДНК, заключающуюся в возрастании числа полиплоидных клеток, нередко с увеличением диплоидного генома в 4 раза (рис 1 и 2). Значительный интерес представляют изменения иммунологического статуса больных с внепеченочным холестазом. При исследовании периферической крови в дооперационном периоде выявлено статистически достоверное снижение абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов при практически постоянном уровне В-клеток (см. табл.), что подтверждает предположение о наличии нарушений иммунологической регуляции при данном виде патологии. Не исключено, что эти изменения обусловлены токсическим влиянием продуктов нарушенного метаболизма и неконъюгированных желчных кислот на Т-лим-

#### Содержание Т- и В-лимфоцитов периферической крови больных внепеченочным холестазом

| Диагноз   | Число обследованных | Т-клетки, $\cdot 10^9$ в 1 л | Т, %                           | В-клетки, $\cdot 10^9$ в 1 л | В, %                          |
|---|---------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Холедохолитиаз . . . . .  | $n = 16$            | $583 \pm 80$<br>$P_1 = 0,05$ | $40,9 \pm 2,1$<br>$P_1 < 0,05$ | $308 \pm 77$<br>$P_1 > 0,5$  | $22,5 \pm 2,1$<br>$P_1 > 0,5$ |
|   | $n_1 = 12$          | $696 \pm 96$<br>$P_2 < 0,1$  | $50,2 \pm 1,5$<br>$P_2 < 0,01$ | $234 \pm 67$<br>$P_2 < 0,1$  | $18,5 \pm 1,4$<br>$P_2 < 0,5$ |
| Опухоли желчных протоков и головки поджелудочной железы . . . . . | $n = 11$            | $484 \pm 35$<br>$P_1 < 0,05$ | $40,8 \pm 2,0$<br>$P_1 < 0,05$ | $353 \pm 51$<br>$P_1 < 0,5$  | $28,7 \pm 2,9$<br>$P_1 < 0,1$ |
|   | $n_1 = 9$           | $595 \pm 97$<br>$P_2 < 0,5$  | $40,6 \pm 1,3$<br>$P_2 > 0,5$  | $329 \pm 63$<br>$P_2 < 0,5$  | $25,2 \pm 2,9$<br>$P_2 > 0,5$ |
| Контроль . . . . .  | $n = 12$            | $823 \pm 83$                 | $54,8 \pm 1,0$                 | $304 \pm 49,0$               | $20,7 \pm 2,4$                |

$P_1$  — по сравнению с контролем,  $P_2$  — по сравнению с дооперационным уровнем.  $n$  — количество обследованных до операции,  $n_1$  — после операции.

фоциты и их способность к розеткообразованию, поскольку уровень снижения содержания Т-клеток нередко зависел от длительности и степени тяжести основного патологического процесса.

Результаты исследования состояния печени у больных с обструкцией холедоха опухолевыми образованиями свидетельствовали также о значительных сдвигах клинико-биохимических, морфологических и иммунологических показателей. Мы отметили, что эти изменения, несмотря на некоторое сходство с поражением печени при калькулезном холестите, имели и ряд особенностей. Прежде всего структурные изменения печени при опухолевой обструкции холедоха даже на самых ранних стадиях холестаза развиваются на фоне выраженных метаболических нарушений паренхимы — зернистой, вакуольной и жировой дистрофий с дискомплексацией печеночных балок, значительных

изменений локализации и содержания гликогена, большого количества светлых ядер гепатоцитов, содержащих ШИК-положительный субстрат. Длительные внепеченочные холестазы, обусловленные как опухолевыми процессами, так и обструкцией холедоха конкрементами, приводят к развитию вторичного билиарного цирроза и фиброза печени. В связи с этим морфологическая картина холестазов разного генеза становится весьма сходной и затрудняет их дифференциальную диагностику. Другой важной особенностью поражения печени при холестазах опухолевого генеза является меньшая степень выраженности фагоцитарной активности ретикулоэндотелиоцитов и регенеративной способности паренхимы, что в целом может свидетельствовать о снижении защитно-приспособительных реакций по сравнению с аналогичными показателями при желчнокаменной болезни. Биохимические исследования при этом показали, что, несмотря на одинаковую в ряде случаев длительность холестаза у больных обеих групп, уровень прямого и непрямого билирубина при опухолевых процессах был значительно выше, чем при калькулезной желтухе, и почти в 40 раз превышал контрольные показатели. У больных холестазом на фоне опухолевых образований также отмечалось достоверное снижение в крови Т-лимфоцитов при относительно постоянном уровне В-клеток.

Сопоставление результатов комплексной диагностики поражений при механических желтухах различного генеза позволило нам пересмотреть и некоторые вопросы лечебной тактики. В связи с тем, что выраженность морфофункциональных изменений в печени, равно как и нарушения иммунологической регуляции находились в зависимости от длительности желтухи и тяжести основного заболевания, представлялись оправданными мероприятия, направленные на раннее устранение препятствий к оттоку желчи. Поэтому мы рассматривали наличие желтухи показанием для экстренной диагностики ее причины, а подтверждение механического генеза — показанием к оперативному вмешательству в ближайшие 24 ч. Выбор метода операции осуществляли исходя из продолжительности и выраженности желтухи, морфофункционального состояния печени, общей неспецифической и иммунологической резистентности организма. При желчнокаменной болезни, осложненной кратковременной желтухой, в большинстве случаев обоснованными являлись радикальные корригирующие операции, которые, помимо ликвидации основного патологического процесса, способствовали более быстрому улучшению деятельности печени, нормализации структурных основ печеночного кровотока и обратимости иммунологических сдвигов. На 4—7-е сутки после операции в периферической крови было отмечено возрастание количества Т-лимфоцитов с некоторой тенденцией к снижению В-клеток.

При затяжной форме механической желтухи как доброкачественного, так и злокачественного генеза, сопровождающейся выраженными морфофункциональными проявлениями печеночной недостаточности и нарушениями реактивности организма, целесообразными являлись минимальные дренирующие операции (наружное дренирование холедоха, холецистоэнтомозия и др.). В подобных случаях нами также констатированы положительные тенденции к улучшению деятельности печени и к нормализации иммунологической регуляции у больных холедохолитиазом. При невозможности устранения препятствий к желчеоттоку, вызванных опухолевыми образованиями, использовали наружное билиодигестивное шунтирование (В. А. Кузнецов и соавт., авторское свидетельство № 620262 от 27/VI 1978 г.), имевшее определенный положительный эффект, однако восстановления содержания Т-лимфоцитов в крови при этом не наблюдалось. Поскольку сдвиги иммунологической регуляции касаются преимущественно Т-системы иммунитета, наружное дренирование грудного лимфатического протока следует ограничить и применять лишь с учетом индивидуальных показаний. При изменениях защитно-приспособительных процессов, обнаруженных в печени, в сочетании с нарушениями общей неспецифической и иммунологической резистентности организма, целесообразно включение в комплекс лечебных мероприятий при механической желтухе иммуномодуляторов и медикаментозных средств, стимулирующих ретикулоэндотелиальную систему и регенеративную способность печени. Анализ послеоперационных наблюдений продемонстрировал определенные преимущества выборочного метода коррекции печеночных поражений исходя из совокупности показателей структуры и функции органа.

Результаты наших исследований еще раз убедительно свидетельствуют о необходимости сравнительной и комплексной диагностики поражений печени при механической желтухе, включая обязательное морфологическое изучение биопсийного материала. Подобный подход может быть оправдан не только в диагностических целях, но и в качестве контроля правильности и эффективности лечебных мероприятий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г. Г. Морфометрия в патологии. М., Медицина, 1973.
2. Кузнецов В. А., Харин Г. М., Джорджикия Р. К., Старостин Г. Б. Казанский мед. ж., 1982, 3.—3. Чередеев А. Н. В кн.: Общие вопросы патологии. М., ВИНТИ, 1976, 4.—4. Bach J., Judet C., Arce S. e. a. Nouv. presse med., 1973, 3.—5. Pinto M., Kaplan A. Clin. immunol., 1980, 16, 4.—6. Surenti C., Casini A., Rinorli P. Boll. inst. sieroter. Milan, 1980, 59.

Поступила 25 января 1983 г.