

Ю.А.Гайдар<sup>1</sup>  
О.С.Островський<sup>1</sup>  
В.М.Ратчик<sup>1</sup>  
І.М.Кононов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Державна установа Інститут  
гастроентерології АМН  
України,  
<sup>2</sup> Дніпропетровська державна  
медична академія

**Ключові слова:** обструктивний холестаза, біопсія печінки, імуногістохімія, лігування, щури.

Надійшла: 29.10.2006  
Прийнята: 04.01.2007

УДК 616.366-003.7:616.36-018

## ОСОБЛИВОСТІ МОРФОЛОГІЧНИХ УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ В ДИНАМІЦІ ОБСТРУКТИВНОГО ХОЛЕСТАЗУ В КЛІНІЦІ Й ЕКСПЕРИМЕНТІ

**Резюме.** Метою роботи було вивчення стану печінки в залежності від рівня білірубіна крові при обструктивному холестазі. Обстежено 35 хворих 4 груп: I - з рівнем білірубіна крові до 50 мМ/л; II - 50-100 мМ/л; III - 100-200 мМ/л; IV - понад 200 мМ/л. Біоптати печінки одержували під час хірургічного втручання. Гістологічні зрізи забарвлювали гематоксилином-еозином та за Малорі-Слінченко. Проводили імуногістохімічне дослідження маркерів: PCNA, p-53 і естрогенових рецепторів. Проведене лігування загальної жовчної протоки у зрілого 21 щура лінії Вистар та обстеження біоптатів печінки щурів за тими ж методиками на 7-у та 16-18-у добу. Спостерігали підвищення запальних процесів в печінці при зростанні рівня білірубіну у крові пацієнтів, а також зростання експресії PCNA. Для хворих III і IV груп типовим був внутрішньоканальцевий холестаза. Експресія PCNA свідчила про активізацію процесів репаративної регенерації. Ми також спостерігали експресію естрогенових рецепторів в паренхімі і жовчних протоках печінки. Лігування загальної жовчної протоки у щурів призводило до гострого некробіозу печінки через 7 діб. К 16-18 добам формувалася дрібнонодулярний цирроз.

**Gaydar Yu.A., Ostrovsky O.S., Radchik V.M., Kononov I.M. The peculiarities of morphological damages of the liver during obstructive cholestasis in clinic and experiment.**

**Summary.** The purpose of work was to study of the liver depending on blood level of bilirubine during obstructive cholestasis. 35 patients of 4 groups were examined: I - with the level of blood bilirubine lower 50 mM/l; II - 50-100 mM/l; III - 100-200 mM/l; IV - over 200 mM/l. The biopsies of liver were received during operation. The thin sections were stained by hematoxylin-eosin and Malori-Slinchenko. The immunohistochemical study of PCNA, p-53 and estrogen receptors markers was carried. The ligation of the common bile duct in 21 adult Vistar rats was carried and biopsies of liver were examined by the same methods on 7<sup>th</sup> and 16-18<sup>th</sup> day. The increases of inflammatory processes in the liver according to the increase of bilirubine level in the patient's blood, and also the growth of PCNA expression were observed. The intracanalicular cholestasis was typical in III and IV groups of patients. The expression PCNA proved the activation of the reparative regeneration processes. We also observed the expression of estrogen receptors in hepatic parenchyme and intrahepatic billiar ducts. The ligation of the common bile duct in rats has resulted in acute hepatic necrobiosis by 7<sup>th</sup> day. The nodular cirrhosis has formed by the 16-18<sup>th</sup> days.

**Key words:** obstructive cholestasis, biopsy of liver, immunohistochemistry, ligation, rats.

### Вступ

Клінічні та експериментальні дані свідчать про те, що порушення утворення і відтоку жовчних кислот негативно впливають на структурно-функціональний стан печінки та нерідко постають причиною біліарного цирозу (А.С.Логвинов, Л.И.Аруин, 1985; В.В. Серов, К. Лапиш, 1989).

З вищезгаданих робіт відомо, що обструкція головної жовчної протоки печінки веде до некротичних і дистрофічних змін паренхіми органу, запаленню і росту з'єднувальної тканини, яка поступово заміщає нормальну паренхіму печінки.

У хворих з порушенням відтоку жовчі виявлено накопичення жовчних пігментів у цитоплазмі печінкових клітин, розширення жовчних капілярів.

Спостерігається проліферація холангіол і запальна інфільтрація портальних трактів з утворенням макрофагальних гранулем. При тривалій обструкції позапечінкових жовчних протоків ви-

никає перидуктулярний фіброз.

Для обструкції великих жовчних протоків типовим є центрлобулярний холестаза з накопиченням жовчі у цитоплазмі гепатоцитів та в отворі жовчних капілярів, деструкція міждолькових малих жовчних протоків.

Існує певний паралелізм між динамікою змін гістоструктури печінки при позапечінковому обструктивному гепатиті та експериментальному обструктивному ураженні печінки.

При гістологічному дослідженні печінки піддослідних собак була знайдена білкова дистрофія, вакуолярне переродження і ацидофільна дегенерація різного ступеню, спостерігалася розмноження купферівських клітин і зростання сполучної тканини.

Понад усе вищевказане, залишається недостатньо відомо про взаємозв'язок між рівнем білірубіна крові та рівнем уражень гістоструктури печінки при холедохолітазі.

**Метою** даної роботи було вивчення особливостей уражень печінки в залежності від рівня білірубіна крові при обструктивному холестази в клініці і в експерименті.

#### **Матеріали та методи**

Всього обстежено 35 хворих, які були поділені на 4 групи: I група - 6 хворих з рівнем білірубіна крові до 50 мМ/л; II група –12 хворих з рівнем білірубіна крові 50-100 мМ/л, III група - 10 хворих з рівнем білірубіна крові 100-200 мМ/л; IV група - 7 хворих з рівнем білірубіна крові понад 200 мМ/л.

Біоптати печінки одержували під час хірургічного втручання на гепатобіліарній системі, з метою діагностики стану печінки. Матеріал фіксували в рідині Буена на протязі доби при кімнатній температурі. Проводили в ряді спиртв висхідної міцності через суміш спирту і хлороформу, парафінової каші, розташовували у парафіні. Тонкі гістологічні зрізи товщиною 5мкм одержували за допомогою роторного мікротома. Для гістологічного дослідження зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином за методикою Малорі-Слінченко. При вивченні стану печінки гістологічні ознаки патології оцінювали на вівікількісно, в системі умовних балів (0-відсутня, 1- незначна, 2- помірна, 3- виражена ознака). Серед ознак патології рахували: тип холестазу (цитоплазматичний, каналікулярний), ступінь хронічного запалення, білкової та жирової дистрофії, фіброзу. Також проводили імуногістохімічне типування PCNA, p-53 і естрогенових рецепторів за допомогою поліклональних кролячих сироваток фірми “Dako” (Данія) і “Santa Cruz Biotechnol.” (США). В робочому розведенні 1:500 -1:2000. Інкубацію проводили у вологій камері на протязі ночі при температурі +4 градуса за Цельсієм. Після відмивки на зрізи наносили антитіла проти імуноглобулінів крові кролика, помічені пероксидазою хрому в робочому розведенні. Відмивши зрізи, проявляли пероксидазу хрому. Гістологічні препарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа “ЛЮМАМ-И2”. Цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики, оцінюючи вірогідність згідно з загальновідомою ознакою Стьюдента (П.Викел, Д.Докман, 1983).

Тварин виводили з експерименту через 7, 16, 17, 18 діб після лігування загальної жовчної протоки.

Обстежено 24 лабораторних статевозрілих щури лінії Вистар з масою тіла 180-220гр. Загальну жовчну протоку лігували у 21 тварини. Експеримент закінчували через 7, 16- 18 діб. Біоптати печінки щурів фіксували та фарбували за методикою, що використовувалась у дослідженні біоптатів печінки хворих.

#### **Результати та їх обговорення**

В I групу увійшло 5 хворих ( 14,3% випадків), з яких 4 ( 80% спостережень в групі ) було з калькульозним холециститом та холедохолітіазом і один хворий з постхолецистектомічним синдромом. У всіх спостереженнях паренхіма печінки

зберігала балкову побудову. Проявом хронічного запалення було накопичення в портальних трактах мононуклеарних клітин, тобто, в основному, малих і середніх за розміром лімфоцитів, плазматичних клітин.

Активний хронічний гепатит діагностовано у 3 хворих ( 50% спостережень). Про активність захворювання свідчила наявність нейтрофільних лейкоцитів в паренхімі і портальних трактах печінки. Клітинний інфільтрат портальних трактів як ніби розстікався по паренхімі часток печінки. В межовій пластинці і біля неї спостерігалась білкова дистрофія гепатоцитів з типовим для неї просвітленням і зернистістю цитоплазми клітин. Зерниста білкова дистрофія паренхіми печінки спостерігалась у всіх обстежених, а жирова дистрофія 1-2 ступеня знайдена у трьох хворих. Вона носила вогнищевий характер і була дрібно- або середньокаплинною. У 4 пацієнтів (66,6% випадків) зареєстрована цитоплазматична форма холестазу, коли дрібні зерна жовчного пігменту коричневого кольору визначалися в цитоплазмі багатьох гепатоцитів часток печінки, у 1 хворого (15% спостережень) був знайдений нерізкий внутрішньоканальцевий холестаз. В цьому випадку гранули жовчного пігменту спостерігалися в жовчних канальцях, які створені контактною клітинною оболонкою гепатоцитів печінкових балок. Навколо зон холестазу визначалась білкова і жирова дистрофія з накопиченням нейтрофільних лейкоцитів. Спостерігалось помірне фіброзування портальних трактів, коли фіброласти і ретикулярні клітини, а також колагенові та еластинові волокна створювали механічний каркас трактів, навколо яких дифузно розташувались клітини лімфо-моноцитарного ряду (лімфоцити, плазматичні клітини, лейкоцити, поодинокі оградні клітини).

У всіх хворих, на всьому протязі печінкових часток, виявлялась експресія PCNA в ядрах окремих гепатоцитів, а також в ядрах окремих клітин Купфера (макрофагів синусоїдів) і в ядрах епітеліоцитів малих жовчних протоків портальних трактів (рис.1).



Рис.1. I клінічна група. Хронічний холестатичний гепатит. Експресія PCNA в ядрах епітеліоцитів жовчної протоки портального тракту (вказано стрілками). Непряма імунопероксидазна реакція.  $\times 100$ .

На відміну від експресії PCNA, рівномірна експресія естрогенових рецепторів спостерігалась в ядрах гепатоцитів всіх зон часток печінки (рис.2), а також в ядрах епітеліоцитів жовчних проток порталних трактів. Експресії p-53 в порталних зонах і паренхімі печінки не було знайдено.

Таким чином, при рівні білірубіну крові 50мМ/л при калькульозному холециститі з холелітіазом у 50% випадків спостерігаються явища хронічного активного гепатиту з білковою дистрофією. Типовою є цитоплазматична форма холестазу, хоча в 15% випадків спостерігається нерізкий інтраканальюлярний холестааз.

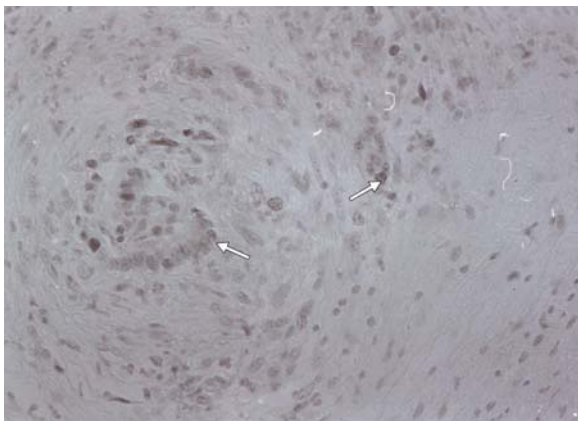


Рис.2. I клінічна група. Хронічний холестатичний гепатит. Експресія естрогенових рецепторів в ядрах гепатоцитів паренхіми печінки (вказано стрілкою). Непряма імунопероксидазна реакція.  $\times 100$ .

II групу складала 12 хворих (34,3% випадків) з хронічним калькульозним холециститом і холедохолітіазом ускладненим механічною жовтяницею. У 9 хворих (75% спостережень) виявлений хронічний активний холестатичний гепатит, у 3 з них (25% випадків) – без ознак активності. У 10 хворих (83,3% спостережень) знайдена цитоплазматична форма холестазу.

Внутрішньоканальцевий холестааз спостерігався у 2 хворих (16,6% випадків). Холестааз локалізувався в периферичній та інтрамедіарній зонах часток печінки (рис.3).

Зерниста білкова дистрофія зареєстрована у всіх обстежених, а жирова тільки у 5 випадках (41,6%). У одному випадку вона була значно виражена. Характер експресії PCNA і естрогенових рецепторів в паренхімі печінки не відрізнявся від дослідженого у хворих I групи. Експресії p-53 в порталних зонах і паренхімі печінки не було знайдено. Помірний фіброз захоплював порталні тракти.

Таким чином, за гістопатологічними ознаками друга клінічна група нагадувала першу. В ній головним чином був зареєстрований хронічний активний гепатит з переважно білковою дистрофією і цитоплазматичною формою холестазу.

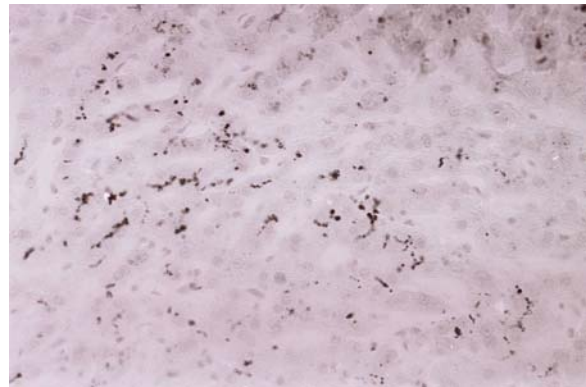


Рис.3. III клінічна група. Хронічний холестатичний гепатит. Виразений розповсюджений внутрішньоканальцевий холестааз. Помірна експресія естрогенових рецепторів. Непряма імунопероксидазна реакція.  $\times 100$ .

В III клінічну групу входило 10 хворих (28,6% випадків). У всіх спостереженнях паренхіма печінки зберігала балкову побудову. Хронічний активний холестатичний гепатит спостерігався у 7 пацієнтів (70% випадків в групі). Хронічне запалення було виразніше, ніж у хворих другої групи ( $2,0 \pm 0,15$ ) проти ( $1,25 \pm 0,22$ ),  $p < 0,05$ , (див. табл.1). У 6 хворих (60% спостережень) було знайдено внутрішньоканальцевий холестааз з жовчними тромбами. Холестатичне ураження печінки було більш виразніше ніж у хворих першої групи ( $1,5 \pm 0,3$ ) проти ( $0,2 \pm 0,2$ ),  $p < 0,05$ . В паренхімі печінки спостерігались поліморфізм ядер гепатоцитів, порожні ядра (рис.4). Більш виражена була експресія PCNA в тканині печінки, ніж у хворих першої групи ( $1,1 \pm 0,1$ ) проти ( $0,2 \pm 0,2$ ),  $p < 0,05$ . Естрогенові рецептори рівномірно експресувались в ядрах гепатоцитів паренхіми печінки і ядрах епітеліоцитів жовчних проток порталних трактів. Нами не знайдено експресії p-53 в паренхімі печінки. Для зон холестазу була типова білкова дистрофія гепатоцитів, накопичення груп нейтрофільних лейкоцитів. Помірна білкова дистрофія зустрічалась у всіх хворих і домінувала над жировою дистрофією. Остання була знайдена у 4 випадках (40% спостережень). Помірний фіброз головним чином захоплював порталні тракти, їх невеликі жовчні протоки.

Таким чином, у хворих III клінічної групи спостерігався більший ступінь хронічного запалення печінки, ніж у хворих другої групи. Більшим було і холестатичне ураження органа та експресія PCNA, ніж у хворих першої групи. Білкова дистрофія домінувала над жировою дистрофією. Помірний фіброз захоплював головним чином порталні тракти і невеликі жовчні протоки. Найбільш значні ураження було знайдено в зонах накопичення жовчі в каналцях гепатоцитів.

До IV групи входило 7 хворих з хронічним калькульозним холециститом, який ускладнився холедохолітіазом та механічною жовтяницею (20,0% випадків). У всіх хворих спостерігався хронічний активний холестатичний гепатит з дифузною білковою дистрофією. Паренхіма печінки зберігала балкову побудову. Хронічне запалення

було більшим, ніж у хворих другої групи (1,86±0,14) проти (1,25±0,22),  $p < 0,05$ . Більшою була і активність запалення, ніж у хворих другої групи (2,0±0,44) проти (0,83±0,20),  $p < 0,05$ . Реактивне запалення здійснювалось нейтрофільними лейкоцитами, які акумулювались в портальних трактах і паренхімі печінки. Різко домінувала внутрішньоканальцева форма холестазу, з жовчними тромбами, що було визначено у 6 хворих (85,7%

випадків). Холестаз охоплював центральну зону ділянок печінки. Достовірно він відрізнявся від ступеня холестазу, який спостерігався у хворих першої групи (1,28±0,18) проти (0,2±0,2),  $p < 0,05$ . Типовою для зон холестатичного ураження печінки була зерниста та гідропічна дистрофія гепатоцитів, накопичення нейтрофільних лейкоцитів.

Таблиця.1

Ступінь вираженості гістологічних і імуногістохімічних ознак патології печінки в різних клінічних групах хворих з обструктивним холестатичним гепатитом

Ознаки патології	Клінічні групи			
	I група (n=6)	II група (n=6)	III група (n=6)	IV група (n=6)
Хронічне запалення	2,00±0,45	1,25±0,22*	2,00±0,15*	1,86±0,14
Активність Запалення	1,00±0,45*	0,83±0,20	1,00±0,26	1,86±0,14*
Білкова дистрофія	1,40±0,25	1,58±0,20	1,50±0,17	1,43±0,43
Жирова дистрофія	0,60±0,40	0,14±0,26	0,60±0,40	0,60±0,26
Холестаз	0,20±0,10*	0,20±0,10**	1,75±0,60	1,28±0,18**
Експресія PCNA	0,20±0,10**	0,20±0,10	1,00±0,10**	1,50±0,1*
Експресія естрогенових рецепторів	1,60±0,24	1,67±0,25	1,50±0,26	2,20±0,30

Примітка: символи \*, або \*\* означають вірогідність  $p < 0,05$  при порівнянні за однією ознакою патології в порівнюваних групах.

Дифузна дрібнокапельна жирова дистрофія знайдена у двох випадках (28,6% спостережень). Був помітний поліморфізм гепатоцитів за розміром та кількістю ядер. Більшою була експресія PCNA в паренхімі печінки і в епітелії жовчних проток, ніж у хворих першої клінічної групи (1,14±0,14) проти (0,4±0,24),  $p < 0,05$ . В синусоїдах визначалась проліферація клітин Купфера. Помірна експресія естрогенових рецепторів охоплювала ядра всіх гепатоцитів паренхіми печінки і епітелію жовчних проток.

Як і в перших трьох групах нами не знайдено експресії p-53 в паренхімі печінки. Помірний фіброз спостерігався, головним чином, в портальних трактах. Пучки колагенових фібрил оточували жовчні протоки.

Таким чином, більш значні ураження печінки були визначені у хворих IV клінічної групи, у яких спостерігалися максимальні показники рівня загального білірубину крові.

Загальним для всіх клінічних груп було збереження балкової побудови паренхіми печінки та поліморфізм гепатоцитів. Накопичення нейтрофільних лейкоцитів в портальних трактах і паренхімі забезпечувало загострення хронічного холестатичного гепатиту. При цьому в паренхімі печінки спостерігалось домінування білкової дистрофії

над жировою. Внутрішньоканальцевий холестаз переважав в III і IV групах хворих і зустрічався в 60% і 85,7% випадків, відповідно.

Фіброз охоплював, головним чином, портальні тракти. Спостерігалась тенденція до посилення експресії PCNA і експресії естрогенових рецепторів в паренхімі печінки і жовчних протоках, що свідчить про залучення до механізмів холестатичного гепатиту продуктивних процесів репаративної регенерації паренхіми і жовчних проток печінки, а також адаптаційно-трофічний вплив естрогену на тканину печінки. Відсутність експресії білка p-53 вказує на неактивність механізмів апоптозу клітин печінки у хворих на обструктивний холестатичний гепатит.

В експерименті обстежено 6 щурів (25% тварин) через 7 діб після лігування загальної жовчної протоки печінки. При гістологічному дослідженні печінки у 4 щурів (66,6% тварин) спостерігався гострий некробіоз органа, що проявлявся еозинофільною дегенерацією цитоплазми гепатоцитів. Зони ураження охоплювали центральну частину печінкових часток. Водночас, в паренхімі спостерігались поодинокі мітози гепатоцитів в печінкових балках. В синусоїдах знайдена проліферація клітин Купфера. Деструктивний гнійний холангіт міжчасткових і септальних жовчних про-

ток визначався у 2 щурів (50% спостережень) . Утворення нових жовчних протоків знайдено як при гнійному, так и негнійному холангіті (рис.4). Помітна білкова дистрофія печінки спостерігалась у 2 щурів (50% випадків). Типовою була відсутність морфологічних проявів холестази, тобто в гепатоцитах не виявлявся жовчний пігмент.

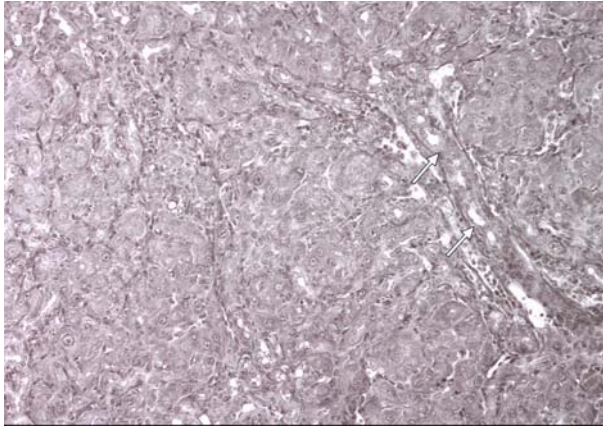


Рис.4. 7 дів перев'язки загальної жовчної протоки лабораторного щура. Зростання жовчних протоків в портальному тракті (вказано стрілкою). Заб. гематоксиліном і еозином.  $\times 200$ .

Таким чином, вже на ранніх стадіях обструкції загальної жовчної протоки спостерігаються глибинні ураження печінки. Водночас з деструктивними процесами спостерігалось утворення паренхіми печінки та жовчних проток.

Через 16-18 дів після лігування головної жовчної протоки у 10 з 15 обстежених щурів (66,6% випадків) спостерігалась картина зернистої білкової дистрофії печінки. У 5 тварин знайдені явища активного гепатиту. Мікронодулярний цироз знайдено у одного щура і цироз що формується також у однієї тварини .

Для ураження печінки типовим було збереження балкової побудови печінки, поліморфізм гепатоцитів, реактивне запалення з накопиченням в портальних трактах і паренхімі печінки нейтрофільних лейкоцитів. Домінувала білкова дистрофія печінки. Накопичення жовчних пігментів в паренхімі не спостерігалось. Утворювались нові жовчні протоки. Спостерігалась проліферація клітин Купфера в синусоїдах. Ацидофільна дегенерація і мітогичний поділ клітин охоплювала поодинокі гепатоцити (рис.5) . Мостоподібні фібрози септували паренхіму печінку (рис.6). Таким чином, в експерименті був відтворений вторинний обструктивний біліарний цироз печінки.

Відмінністю експериментального "холестатичного гепатиту- вторинного біліарного цирозу" від холестатичного гепатиту у обстежених пацієнтів була відсутність накопичення жовчного пігменту в паренхімі печінки експериментально щура, поява некробіотичних зон в паренхімі печінки, еозинофільна дегенерація гепатоцитів, гнійний холангіт, дистрофія, фіброз портальних трактів і паренхіми печінки, проліферація сину-

соїдальних макрофагальних клітин Купфера. Проявом процесів регенерації печінки було розмноження гепатоцитів за допомогою мітозів, новоутворення жовчних проток, гепатоцитів.

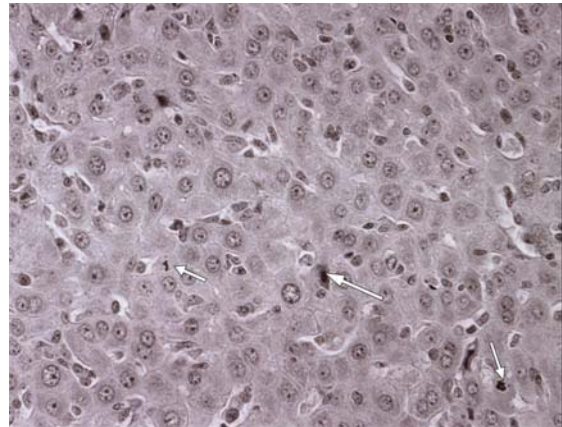


Рис.5. 7 дів перев'язки загальної жовчної протоки лабораторного щура. Поява клітин з еозинофільною дегенерацією (вказано довгою стрілкою) і клітин в стані мітогичного поділу (вказано короткою стрілкою) в паренхімі печінки. Заб. гематоксиліном і еозином.  $\times 200$ .

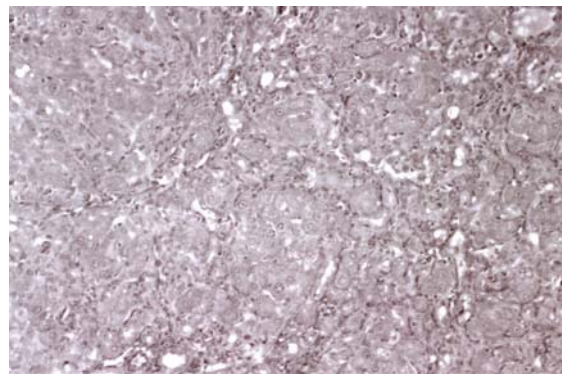


Рис.6. 16 дів перев'язки загальної жовчної протоки лабораторного щура. Формування мікронодулярного цирозу печінки. Заб. за Малорі-Слінченко.  $\times 100$ .

## Висновки

1. При порівняльному аналізі патологічних ознак серед чотирьох клінічних груп хворих на хронічний обструктивний гепатит, які відрізнялися рівнем білірубіну в крові, у хворих III групи хронічне запалення було виразніше, ніж у хворих II групи ( $2,0 \pm 0,15$ ) проти ( $1,25 \pm 0,22$ ),  $p < 0,05$ . Холестатичне ураження печінки було значніше ніж у хворих I групи ( $1,5 \pm 0,3$ ) проти ( $0,2 \pm 0,2$ ),  $p < 0,05$ . Значнішою була експресія PCNA в тканині печінки, ніж у хворих I групи ( $1,1 \pm 0,1$ ) проти ( $0,2 \pm 0,2$ )  $p < 0,02$ .

2. У хворих IV групи хронічне запалення було більш вираженим, ніж у хворих II групи ( $1,86 \pm 0,14$ ) проти ( $1,25 \pm 0,22$ ),  $p < 0,05$ . Більшою була і активність запалення, ніж у хворих II групи ( $2,0 \pm 0,44$ ) проти ( $0,83 \pm 0,20$ ),  $p < 0,05$ . Також більшою була експресія PCNA в паренхімі печінки, ніж у хворих I клінічної групи ( $1,14 \pm 0,14$ ) проти ( $0,4 \pm 0,24$ ),  $p < 0,05$ .

3. Для хворих III і IV груп типовим був внутрішньоканальцевий холестаза.

4. Позапечінкова обструкція жовчних протоків печінки активізує процеси репаративної регенерації в паренхімі і жовчних протоках портальних трактів печінки, про що свідчить експресія PCNA в паренхімі і жовчних протоках.

5. В умовах обструктивного холестатичного гепатиту, спостерігається експресія естрогенових рецепторів в паренхімі і жовчних протоках печінки.

6. В експерименті лігування загальної жовчної протоки супроводжується через 7 діб гострим не-

кробіозом печінки з лейкоцитарною інфільтрацією паренхіми, портальних трактів, деструктивним ураженням жовчних протоків, еозинофільною дегенерацією гепатоцитів, утворенням жовчних протоків в портальних трактах, проліферацією гепатоцитів та клітин Купфера. Через 16-18 діб в печінці почав формуватися дрібнонодулярний цирроз.

**Перспективи подальших розробок** пов'язані з експериментальним вивченням патоморфологічних змін печінки в умовах розвитку обструктивного холестаза.

#### Літературні джерела

Викел П., Докман Д. Математическая статистика: Пер. с англ., М.: Наука, 1983.- 42 с.

Логвинов А.С., Аруин Л.И. Клиническая морфология печени.- М.: Медицина, 1985.- 226 с.

Морфологическая диагностика заболеваний печени // Под ред. В.В. Серова, К. Лапиша.- М.: Медицина, 1989.- 507 с.

**Гайдар Ю.А., Островский О.С., Ратчик В.М., Кононов И.М. Особенности морфологических поражений печени в динамике обструктивного холестаза в клинике и эксперименте.**

**Резюме.** Целью работы было изучение состояния печени в зависимости от уровня билирубина крови при обструктивном холестазе. Обследованы 35 больных 4 групп: I - с уровнем билирубина крови до 50 мм/л; II - 50-100 мм/л; III - 100-200 мм/л; IV - свыше 200 мм/л. Биоптаты печени получали во время хирургического вмешательства. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином-эозином и по Маллори-Слинченко. Проводили иммуногистохимические исследования маркеров: PCNA, p-53 и эстрогеновых рецепторов. Проведено лигирование общего желчного протока у 21 зрелой крысы линии Вистар и обследованы биоптаты печени крыс по тем же методикам на 7-е и 16-18-е сутки. Наблюдали повышение воспалительных процессов в печени при возрастании уровня билирубина в крови пациентов, а также возрастания экспрессии PCNA. Для больных III и IV групп типичным был внутриканальцевый холестаза. Экспрессия PCNA свидетельствовала об активизации процессов репаративной регенерации. Мы также наблюдали экспрессию эстрогеновых рецепторов в паренхиме и желчных протоках печени. Лигирование общего желчного протока у крыс приводило к острому некробиозу печени через 7 суток. К 16-18 суткам формировался мелконодулярный цирроз.

**Ключевые слова:** обструктивный холестаза, биопсия печени, иммуногистохимия, лигирование, крысы.