

Живаева Е.В.¹, Фрейнд Г.Г.¹

Дизонтогенетические кисты печени

¹ Федеральное государственное бюджетное общеобразовательное учреждение высшего образования Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г.Пермь

Zhivaeva E.V., Freynd G.G.

Dysontogenetic liver cysts

Резюме

Представлены результаты морфологического исследования 99 случаев непаразитарных кист печени. Описана структура различных вариантов солитарных кист, поликистоза и проведена оценка прилежащей ткани печени. Представлено также четыре случая редких врожденных кист печени – реснитчатые печеночные переднекишечные кисты. Описаны характерные признаки данных кист: выстилка цилиндрическим мерцательным эпителием, под которым определялась рыхлая соединительная ткань, пучки гладкомышечных клеток различной толщины, и фиброзная капсула. Использованы реакции с антителами к гладкомышечному актину, PanCK, CD34, EMA, виментину, CK7, альфафетопротеину и S100. для доказательства наличия эмбриогенетических стигм. Установлены признаки дизэмбриогенеза при различных типах кист.

Ключевые слова: солитарные кисты; реснитчатые печеночные переднекишечные кисты; поликистоз; печень; морфология.

Summary

The results of a morphological study of 99 cases of non-parasitic liver cysts are presented. The structure of various variants of solitary cysts, polycystosis is described, and the adjacent liver tissue is evaluated. Four cases of rare congenital liver cysts are also presented - ciliary hepatic foregut cysts. The characteristic features of these cysts are described: lining with a cylindrical ciliated epithelium with a layer of loose connective tissue under it, bundles of smooth muscle cells of various thicknesses, and a fibrous capsule. We used reactions with antibodies to smooth muscle actin, PanCK, CD34, EMA, vimentin, SK7, alpha-fetoprotein and S100 to prove the presence of embryogenetic stigma. The signs of dysembryogenesis in various types of cysts have been established.

Key words: solitary cysts; polycystic disease; hepatic foregut cyst; liver; morphology.

Введение

Непаразитарные кисты печени (НКП) – гетерогенная группа заболеваний, различающихся по этиологии и структурным особенностям, но со сходными клиническими проявлениями. При проведении оперативных вмешательств и при аутопсиях до 80-х гг. прошлого века частота выявления НКП была очень низкой и составляла 0,14-0,17% [1, 2]. В последующем с развитием и совершенствованием неинвазивных лучевых методов исследований (компьютерная томография, ультразвукография, магнитно-резонансная томография) выявляемость данного заболевания возросла до 2,5%-7% [3, 4].

Классификации кист основаны, как правило, лишь на макроскопической картине, реже включают этиологию и патогенез. Кисты подразделяют на паразитарные и непаразитарные, а в классификацию, опубликованную в журнале «The surgical clinics of North America», включены также редко встречающиеся травматические кисты печени. В отечественной литературе наиболее

часто используется классификация Петровского Б.В., которая включает поликистозную болезнь или поликистоз (изолированный печени, сочетанный с поражением почек и других органов), солитарные, истинные кисты печени (многокамерная цистаденома, простые солитарные, дермоидные, ретенционные кисты), ложные кисты (траматические, воспалительные) [5]. А.А. Шалимов и соавт. предлагают классификацию, в которой кисты печени разделены по количеству и клиническим признакам [6]. Наряду с одиночными в классификацию включены множественные кисты, которые поражают не менее 20% объема паренхимы печени. По строению стенки кисты различают истинные и ложные; по количеству кист выделяют одиночные, множественные и поликистоз печени; по клиническому течению предложено выделять кисты неосложненные и осложненные нагноением, кровотечением, портальной гипертензией, механической желтухой или печеночной недостаточностью. Несмотря на разнообразие классификаций, недостаточно изучена морфоло-

гия кист, существуют разрозненные данные об их микроскопическом строении.

Материалы и методы

Проведено морфологическое исследование резецированных кист и участков окружающей ткани печени в 99 наблюдениях, полученных от больных, которым было проведено хирургическое лечение с 2013 по 2019 гг. на базе Пермской краевой клинической больницы и МСЧ №1 г. Перми. Препараты готовили по стандартной методике и окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону.

Для постановки иммуногистохимических реакций в автоматизированном режиме использовали моноклональные антитела к гладкомышечному актину, PanCK, CD34, EMA, виментину, CK7, альфафетопротеину и S100 фирмы DAKO. В качестве детекционной системы использовали систему Envision («Dako»). Затем срезы докрашивали гематоксилином.

Результаты и обсуждение

Выявлены солитарные (61) кисты печени и поликистоз (38). Солитарные кисты локализовались с одинаковой частотой в обеих долях: 30 – в правой доле и 30 – в левой доле. У одного пациента одиночные кисты располагались билобарно. Среди пациентов с поликистозной болезнью печени лишь у троих было диагностировано унилобарное поражение, у двоих из них кисты располагались в только левой доле, а у одного – в правой доле. У остальных (35) поликистоз обнаружен в обеих долях.

Макроскопически солитарные кисты имели сферическую форму. Большинство кист локализовалось на диафрагмальной поверхности печени во II, IV, VI и VII сегментах. Их размеры варьировали от 5 см до 10 см в 54 случаях, от 10 до 15 см – в 34, от 15 до 20 см – в 11.

Выстилка солитарных кист была представлена однослойным кубическим (66), цилиндрическим (31) или многослойным плоским эпителием (2). Выстилка имела резко положительное окрашивание с антителами к PanCK и EMA. Стенка капсулы кист представлена фиброзной тканью различной толщины. В случаях поликистоза перегородки между кистами, как правило, тонкие (рис. 1.) (Примечание редактора: этот и последующие рисунки находятся на цветной вставке). При наличии сообщения полости кисты с билиарным деревом содержимое представлено желчью (17), в случаях нагноения (7) – гнойным экссудатом, а также муцинозным (42), либо серозным содержимым (38). В стенках кист при их нагноении (7) обнаруживали полиморфноклеточную инфильтрацию с преобладанием нейтрофильных гранулоцитов и макрофагов (рис. 2.). В стенках кист, как правило, определялись диспластичные кровеносные сосуды венозного или артериального типов в виде конгломератов или скопления мелких сосудов капиллярного типа (рис. 3). Встречались обширные кровоизлияния в очагах ангиоматоза, скопления гранул гемосидерина. Часто обнаруживались островки незрелых гепатоцитов (рис. 4), не формирующих дольковых структура также скопления

малодифференцированных клеток, тяжи и комплексы билиарного эпителия (рис. 5). Малодифференцированные клетки – так называемые «овальные клетки» или остатки дуктальной пластинки располагались вблизи билиарных структур или изолированно в портальных трактах в прилежащей к кистам ткани печени [7, 8]. Островки овальных клеток слабо или умеренно положительно реагировали с антителами к CK7 (рис. 6).

Ткань печени вблизи солитарных кист и при поликистозе была представлена мелкими дольками с эксцентрично расположенными центральными венами или их отсутствием (рис. 7). Гепатоциты находились в состоянии белковой, очаговой жировой дистрофии, в ряде случаев встречался внутриклеточный холестаз. Во многих участках гепатоциты давали положительную реакцию на АФП. В ткани печени наблюдались капилляризация синусоидов, фиброз портальных трактов различной степени выраженности по шкале Metavir, нередко определялись формирующиеся септы. Вблизи кист с гнойным содержимым портальные тракты содержали лимфоцитозитарный инфильтрат с примесью нейтрофилов. Отмечались признаки дуктопении, междольковые желчные протоки при развитии гнойного холангита содержали нейтрофильные гранулоциты в просветах и между эпителиоцитами. Встречались одиночные или множественные, тесно расположенные, диспластичные нервные стволы, которые давали положительную реакцию на S100.

В прилежащих к кистам участках ткани печени встречались комплексы Мейенбурга с элементами первичных билиарных, которые иногда трансформировались в билиарные гамартомы (рис. 8). В ткани печени отмечалась также гипоплазия долек, расширение междольковых вен. Нередко отмечались признаки портальной гипертензии, обусловленной грубым фиброзом портальных трактов, капилляризацией синусоидов, фиброзом стенок центральных вен. Вблизи кист выявлялись также очаги дуктопении, нередко встречались скопления овальных клеток.

В четырех наблюдениях выстилка кист была представлена цилиндрическим мерцательным эпителием, под которым определялась рыхлая соединительная ткань, пучки гладкомышечных клеток различной толщины, нервные стволы и снаружи фиброзная капсула (рис. 9). Эти кисты расценены как foregut hepatic cysts (реснитчатые переднекишечные кисты печени), впервые описанные Freidreich в 1857 году. Лейомициты позитивно окрашивались с антителами к гладкомышечному актину (рис. 10).

Различные типы кист печени характеризуются морфогенетическими особенностями. Известно, что формирование эпителиальных структур печени идет параллельно с развитием сосудистого русла и нервных волокон печени, поэтому для различных типов кист характерны общие стигмы эмбриогенеза.

Солитарные кисты и изолированный поликистоз печени представляют собой результат мальформации дуктальной пластинки печени во время её удвоения. Начиная с третьей недели внутриутробного развития субпопуляция клеток-предшественников формирует однослойную кольцевую структуру, которая окружает

портальную мезенхиму [9, 10]. В дальнейшем пластинка частично становится двухслойной, давая начало желчным капиллярам. Оставшиеся элементы дуктальных пластинок регрессируют путем апоптоза [10, 11]. В случаях нарушения регресса участков дуктальных пластинок, не подвергшихся удвоению и не обнаруживается избыточная пролиферация и ветвление желчных протоков [12] – образование комплексов фон Мейенбурга, которые могут подвергаться кистозной трансформации, и непосредственно кист. В настоящее время известны некоторые факторы, регулирующие формирование протоковой пластинки – транскрипционный HNF6, который определяет количество клеток, задействованных в формировании эпителия желчных путей и расположения последних вблизи портальной мезенхимы [13], а также ген HNF1b, при делеции которого возникают аномалии развития внутрипеченочных желчных протоков [14].

Изучение морфологии РППК позволяет рассматривать их как результат нарушения развития эмбрионального зачатка передней кишки [15]. Нижний отдел респираторного аппарата развивается в конце третьей недели как дивертикул вентрального краниального зачатка, из которого затем формируются трахея, бронхиальное дерево и легочные «почки». Печень дифференцируется на четвертой неделе, когда пузырно-печеночный дивертикул поднимается из вентральной части хвостового конца переднего зачатка прямой кишки. Она состоит из энтодермальных клеток, пролиферирующих в поперечной перегородке и дифференцирующихся в гепатоциты. Начиная с четвертой недели эмбриогенеза энтодермальные клетки пузырно-печеночного дивертикула дифференцируются в гепатоциты, которые формируют трабекулы. Разделение грудной и брюшной полостей на данном этапе развития является неполным, появляются плевроперитонеальные каналы, которые дают место для развития легочных зачатков. Возможна миграция зачатков или «бутонов» бронхов до момента закрытия каналов на восьмой неделе из грудной полости в брюшную, где они могут быть окружены энтодермальными клетками печеночного дивертикула [16-19]. Локализацию РППК преимущественно в левой доле можно объяснить большими размерами последней до ремоделирования печени в течение шестой-восьмой недель эмбриогенеза.

Заключение

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что при солитарных кистах и поликистозе печени стенки кист представлены наличием фиброзной капсулы различной толщины, нередко с ангиоматозом, наличием малодифференцированных билиарных структур и островков гепатоцитов. Выстилка кист представлена однослойным кубическим эпителием билиарного типа или призматическим эпителием. В ряде случаев формируются многоядные структуры с пролиферацией резервных клеток. Содержимое кист представлено слизью, желчью или серозной жидкостью, при нагноении кист – гнойным экссудатом.

Изменения в ткани печени вблизи кист представлены гипоплазией долек, дистрофией гепатоцитов, внутриклеточным или каналикулярным холестазом, умеренным или выраженным фиброзом портальных трактов, капилляризацией синусоидов, перивенулярным склерозом. Эти изменения обуславливают развитие портальной гипертензии. Кроме того, нередко выявляются малодифференцированные желчные структуры, комплексы фон Мейенбурга, часть которых с расширенными просветами (билиарные гамартомы). Диспластичные междольковые артерии и вены часто формируют конгломераты в портальных трактах.

Внутрипеченочные непаразитарные кисты имеют дизонтогенетическое происхождение. При гистологических и иммуногистохимических можно выявить различия их морфогенеза, которые играют существенную роль в их дифференциальной диагностике. ■

Фрейд Генриетта Герхардовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии с секционным курсом Ф ГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава РФ, г. Пермь. Врач-патологоанатом ГУЗ Пермский краевой клинический диспансер. **Живаева Елена Викторовна**, ассистент кафедры патологической анатомии с секционным курсом ФГБОУ ВПО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь. Автор, ответственный за переписку: Живаева Е. В. 614015, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26. Тел.: +79194603484. E-mail: zhivaeva.e@bk.ru

Литература:

1. Глушков Н.Н., Скородумов А.В., Пахмутова Ю.А. Возможности ультрасонографии в диагностике и лечении непаразитарных кист и абсцессов Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2009; 168 (3): 76-78. [Glushkov N.N., Skorodumov A.V., Pahmutova YU.A. Possibilities of ultrasonography in diagnostics and treatment of nonparasitic cysts and abscesses. Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova. 2009; 168 (3): 76-78.]
2. Дадаев Ш.А., Ташмухамедов Р. С., Ахмедов А. И. И др. Малоинвазивное дренирование и лечение кист и абсцессов гепатопанкреатической зоны под контролем УЗИ и КТ. Анн. хир. Гепатологии. 2005; 10 (2): 188. [Dadaev SH.A., Tashmuhamedov R. S., Ahmedov A. I. I dr. Minimally invasive drainage and treatment of cysts and abscesses of hepatopancreatic zone under control of US and CT. Ann. hir. Gepatologii. 2005; 10 (2): 188.]
3. Вишневецкий В.А., Старков Ю.Г., Шишин К.В. и др. Результаты лапароскопических и традиционных операций при непаразитарных кистах. Анн. хир. Гепатологии. 2010; 2: 46-52. [Vishnevskij V.A., Starkov YU.G., SHishin K.V. i dr. Results of traditional and

- laparoscopic surgery in nonparasitic cysts. Ann. hir. Hepatologii. 2010; 2: 46–52.]*
4. Гаврилин А.В., Вишневецкий В. А., Жаворонкова О. И. Непаразитарные кисты печени. Медицинская газета. 2008; 4: 8-9. [Gavrilin A.V., Vishnevskij V. A., ZHavoronkova O. I. Nonparasitic liver cysts. Medicinskaya gazeta. 2008; 4: 8-9.]
 5. Петровский Б.В. Хирургическая гепатология. М.: Медицина; 1972. [Petrovskij B.V. Surgical hepatology. M.: Medicina; 1972.]
 6. Шалимов А.А., Шалимов С. А., Нечитайло М. Е. Хирургия печени и желчевыводящих путей. К: Киев; 1993. [SHalimov A.A., SHalimov S. A., Nechitajlo M. E. Surgery of liver and bile ducts. K: Kiev; 1993.]
 7. Sharma S., Dean A.G., Corn A., et al. Ciliated hepatic foregut cyst: an increasingly diagnosed condition // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2008;7(6):581-589.
 8. Khoddami M., Aghdam M.K., Alvandimanesh A. Ciliated Hepatic Foregut Cyst: Two Case Reports in Children and Review of the Literature // *Case Reports in Medicine.* 2013;2013:4.
 9. Hirata M., Ishida H., Konno K., Nishiura S. Ciliated hepatic foregut cyst: case report with an emphasis on US findings. *Abdom Imaging.* 2001;26:594-596.
 10. Rogers T.N., Woodley H., Ramsden W., Wyatt J.W., Stringer M.D. Solitary liver cysts in children: not always so simple. *J of Pediatric Surg.* 2007;42:333-339.
 11. Shaw J.M., Krige J.E.J., Beningfield S.J., Locketz M.L. Ciliated hepatic foregut cyst: a rare cystic liver lesion. *J Gastrointest Surg.* 2008;12:1304–1305.
 12. Ambe C., Gonzalez-Cuyar L., Farooqui S., Hanna N., Cunningham S.C. Ciliated hepatic foregut cyst: 103 cases in the world literature. *Open J of Pathol.* 2012;2:45-49.
 13. Gray S.W., Skandalaldis J.E. Embryology for Surgeons. In book: Gray S.W., Skandalaldis J.E. *The Embryologic Basis for the Treatment of Congenital Defects.* Philadelphia: W.B.Saunders Company. 1972:217-383.
 14. Inaba T. Diffuse intrahepatic bile duct dilation caused by a very small hepatic cyst / T. Inaba, I. Nagashima, F. Ogawa, M. Tomioka, K. Okinaga // *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2003;10(1):106–108.
 15. Chatelain D., Chailley-Heu B., Terris B., Molas G., Caë A.L., et al. The ciliated hepatic foregut cyst, an unusual brochiolar foregut malformation: a histological, histochemical, and immunohistochemical study of 7 cases. *Human Pathol.* 2000;31:241-246.
 16. Desmet VJ. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variation on the theme “ductal plate malformation”. *Hepatology.* 1992;16:1069–83.
 17. Redston MS, Wanless IR. The hepatic von Meyenburg complex: prevalence and association with hepatic and renal cysts among 2843 autopsies [corrected]. *Mod Pathol* 1996;9:233–7. Erratum in: *Mod Pathol.* 1996;9:803.
 18. Yang J.D., Moon W.S. Ciliated hepatic foregut cyst. *Korean J of Hepatol.* 2012;18:98-100.
 19. Zaydfudim V., Rosen M.J., Gillis L.A. et al. Ciliated Hepatic Foregut Cysts in Children // *Pediatr Surg Int.* 2010;26(7):753-757.
 20. Мурунова Ю.Н., Дарвин В.В., Лысак М.М. Лечебно-диагностический алгоритм при непаразитарных кистах печени. *Уральский медицинский журнал.* 2017. № 1 (145). С. 87-91.
 21. Мурунова Ю.Н., Дарвин В.В. Лечебно-диагностическая тактика ведения пациентов с непаразитарными кистами печени. *Уральский медицинский журнал.* 2018. № 12 (167). С. 136-140.