Доказательная гастроэнтерология
2020, Т. 9, №3, с. 39-46
https://doi.org/10.17116/dokgastro2020903139

Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology
2020, Vol. 9, No. 3, pp. 39-46
https://doi.org/10.17116/dokgastro2020903139

Дизонтогенетические кисты печени: пато- и морфогенез

© Е.В. ЖИВАЕВА, Г.Г. ФРЕЙНД

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель обзора. Представить особенности нарушений эмбриогенеза при различных вариантах дизонтогенетических кист печени.

Основные положения. Врожденные непаразитарные кисты печени встречаются на всем протяжении билиарного тракта, начиная от внутридольковых канальцев и заканчивая интрадуоденальным отделом общего желчного протока. Клинические проявления патологии разнообразны: от полного отсутствия симптомов до печеночной недостаточности, холангита, портальной гипертензии, кровотечения, нагноения кист. В XIX веке появились первые сообщения об обнаружении кист во время оперативных вмешательств или аутопсий. В XX веке с внедрением новых способов визуализации (ультразвукового исследования, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии) частота обнаружения кист возросла с 0,14 до 7%. В обобщающих описание данной патологии работах представлено несколько классификаций, основанных на этиологии, клинических и макроскопических проявлениях внутрипеченочных кист. На основании анализа морфологических проявлений различных вариантов солитарных кист и поликистоза печени в сопоставлении с этапами нормального эмбриогенеза печени и билиарного тракта сформулированы представления о молекулярных, гормональных и нейроэндокринных аспектах межклеточных взаимодействий паренхиматозных и стромальных элементов ткани печени, нарушения которых ведут к кистообразованию и развитию фиброза печени.

Заключение. Изучение публикаций о различных вариантах непаразитарных кист печени свидетельствует о дизонтогенетической природе их возникновения — мальформации дуктальной пластинки, которая происходит с 12-й недели, и миграции бронхиолярных «бутонов» с 3-й по 8-ю неделю эмбрионального развития, это позволяет заключить, что солитарные кисты печени и поликистоз представляют собой достаточно гетерогенную группу заболеваний с различным пато- и морфогенезом.

Ключевые слова: *врожденные кисты печени, поликистоз, реснитчатые переднекишечные печеночные кисты, морфология.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Живаева Е.В. — https://orcid.org/0000-0002-2341-1457; e-mail: zhivaeva.e@bk.ru
Фрейнд Г.Г. — https://orcid.org/0000-0002-2861-4878; e-mail: gfreynd@mail.ru
Автор, ответственный за переписку: Живаева Е.В. — e-mail: zhivaeva.e@bk.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Живаева Е.В., Фрейнд Г.Г. Дизонтогенетические кисты печени: пато- и морфогенез. *Доказательная гастроэнтерология.* 2020;9(3):39–46. https://doi.org/10.17116/dokgastro2020903139

Dysontogenic liver cysts: patho- and morphogenesis

© E.V. ZHIVAEVA, G.G. FREYND

Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

ABSTRACT

Objective. To present features of embryogenesis disruptions in different types of dysontogenetic liver cysts.

Key points. Congenital liver cysts are found throughout the biliary tract, from the intralobular ducts to the intraduodenal part of the common bile duct. The cysts' clinical manifestations are diverse: from asymptomatic course to liver failure, cholangitis, portal hypertension, bleeding, and cysts inflammation. First cases of the liver cysts were described during surgeries or autopsies in the 19th century. In the XX century, with the invention of the new imaging methods (ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging), cysts' detection rate increased from 0.14% to 7%. Several classifications of liver cysts are presented in the reviews based on the etiology, clinical features, and anatomy. Disturbances in molecular, hormonal, and neuroendocrine interactions between liver parenchyma and stroma may lead to cyst formation and liver fibrosis. This concept was based on an analysis of the liver cysts and polycystic liver disease morphology and comparison with the stages of normal embryogenesis of the liver and bile ducts.

Conclusion. Literature analysis about liver cysts indicates the dysontogenetic nature of their development — malformation of the ductal plate, which occurs from the 12th week, and the migration of bronchiolar «buds» from the 3rd to the 8th week of embryogenesis, allows us to conclude that solitary liver cysts and polycystic liver disease are a relatively heterogeneous group of diseases with various patho- and morphogenesis.

Keywords: *congenital liver cysts, polycystic, ciliary anterior intestinal hepatic cysts, morphology.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Zhivaeva E.V. — https://orcid.org/0000-0002-2341-1457; e-mail: zhivaeva.e@bk.ru
Freynd G.G. — https://orcid.org/0000-0002-2861-4878; e-mail: gfreynd@mail.ru
Corresponding author: Zhivaeva E.V. — e-mail: zhivaeva.e@bk.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Zhivaeva EV, Freynd GG. Dysontogenic liver cysts: patho- and morphogenesis. *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology = Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2020;9(3):39–46. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/dokgastro2020903139

Врожденные непаразитарные кисты печени встречаются на всем протяжении билиарного тракта, начиная от мельчайших внутридольковых канальцев и заканчивая интрадуоденальной порцией общего желчного протока. Независимо от локализации, клинические проявления кист можно разделить на две большие категории. К первой относятся те, которые зависят от топографии и размеров образований и определяют степень сдавливания окружающих тканей и прилежащих органов. Вторая включает проявления билиарной обструкции различной степени, нередко сопровождающейся холангитом. В редких случаях — при развитии кровоизлияния в полость или разрыве кисты с излиянием содержимого в брюшную полость — возникает картина острого живота, при которой требуется хирургическое вмешательство. Кисты, возникающие из мелких протоков, не сдавливающие прилежащую ткань печени, зачастую протекают бессимптомно на протяжении многих лет или в течение всей жизни.

В начале XX века диагностику внутрипеченочных кист проводили при помощи рентгенографии с применением контраста лишь при наличии клинических симптомов, чем обусловлена редкая выявляемость патологии, которая составляла от 0,14 до 0,17%, по данным хирургических вмешательств и аутопсий [1]. Поэтому в мировой литературе к 1949 г. описано менее 500 случаев различных кист печени, а к 1985 г. — около 900 [2]. До внедрения в практику ультрасонографии правильный диагноз устанавливали лишь у 30% больных, направленных на операции по поводу объемной патологии печени [3]. С широким внедрением в практику неинвазивных инструментальных (ультразвукового исследования, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии) и серологических методов диагностики увеличилось количество выявленных больных с объемными образованиями печени, а частота выявления кистозных поражений возросла до 7% [4, 5].

Цель обзора — на основании анализа классификаций, результатов генетических и молекулярных исследований, морфологии полостных образований печени представить особенности нарушений эмбриогенеза при различных вариантах дизонтогенетических кист печени.

Первое описание кисты общего желчного протока сделано A.H. Douglas в 1852 г. [6]. В 1865 г. F. Bristowe доложил о случае непаразитарной кистозной болезни печени, обратив внимание на ее сочетание с поликистозной болезнью почек. Наблюдение расценено автором как случайное совпадение, поскольку сочетание кист печени и почек встречалось крайне редко. [7]. Через две недели состоялось заседание общества патологов Лондона, на котором S. Wilks представил аналогичный пример сочетанного кистозного поражения почек и печени, высказав сомнение в том, что данные кисты обусловлены лишь застоем желчи [8]. В 1857 г. N. Freidreich представил описание необычного гистологического типа солитарных кист — foregut hepatic cysts (реснитчатые переднекишечные печеночные кисты — РППК), стенка которых содержала все компоненты стенки кишки, включая мышечный слой [9]. E. Moschcowitz обобщил 85 наблюдений кистозных поражений печени и, проанализировав взгляды различных исследователей на патогенез кистообразования, пришел к выводу, что кисты печени возникают из аберрантных желчных протоков [10]. В 1918 г. H. von Meyenburg описал небольшие группы расширенных мелких желчных протоков в ткани печени при кистозном поражении, которые затем получили название комплексов фон Мейенбурга [11]. В 1955 г. P. Melnick обобщил данные о 70 случаях поликистозной болезни печени за тридцатилетний период. Кисты обнаруживали при аутопсии с частотой 1 на 687 вскрытий [12]. В серии статей о доброкачественных образованиях печени S. Henson и соавт. представили результаты 67 наблюдений одиночных и множественных кист печени: из 38 пациентов с солитарными кистами 12 имели обоснованные показания к хирургическому лечению, у 29 пациентов обнаружен поликистоз при исследовании послеоперационного материала [13, 14]. J. Caroli и соавт. первыми классифицировали состояния печени, при которых наблюдаются кистозные расширения внутрипеченочных желчных протоков, и предложили следующую классификацию кистозных поражений печени:

1. Истинная поликистозная болезнь печени. Кисты расположены в паренхиме вместе с комплексами фон Мейенбурга, но при этом связи с желчевыводящей системой нет.

2. Смешанная форма поликистозной болезни. Морфологическая картина та же, но с приступами холангита. Отдельные кисты содержат желчь и сообщаются с билиарным деревом.

3. Кистозные расширения внутрипеченочных желчных протоков. В просветах есть желчь, пациенты страдают от приступов боли и холангита. При этом комплексы фон Мейенбурга отсутствуют. Расширены сегментарные и/или долевые желчные протоки.

4. Врожденное фиброкистозное заболевание. Микрокисты расположены в широких тяжах соедини-

тельной ткани (*Hamartomes Biliaires Fibreux* — желчные гамартомы с фиброзом). При этом нет поражений желчевыделительной системы, но есть признаки портальной гипертензии.

5. Множественные билиарные кисты, ассоциированные с фиброкистозными изменениями, характеризуются наличием портальной гипертензии, кистами в паренхиме и признаками холангита [15].

В 1961 г. D. Kerr и соавт. предположили, что врожденный фиброз печени — это состояние, которое связано с врожденными кистами печени и обычно ассоциировано с поликистозом почек [16]. В редакционной статье W. Foulk сообщил, что врожденные аномалии внутрипеченочных желчных протоков у взрослых, при которых диффузно расположенные комплексы фон Мейенбурга обнаруживаются во всей ткани печени, сопровождаются выраженной гипоплазией ветвей портальной вены, и предложил называть такое состояние «врожденным фиброзом печени» [17]. В случае если извитость и дилатация внутрипеченочных желчных протоков являлись доминирующими признаками, а клинические симптомы связаны только с аномалией этих протоков, использовали термин «врожденная дилатация внутрипеченочных желчных протоков». W. Foulk считал, что, хотя комплексы фон Мейенбурга и внутрипеченочный фиброз часто встречаются при поликистозной болезни, последнюю нельзя отождествлять с врожденным фиброзом печени [17].

С начала активного изучения патологии предложено достаточно большое число разнообразных классификаций, в которых, впрочем, есть общие черты: подразделение на солитарные кисты, поликистоз [10, 18, 19], истинные и ложные (травматические) кисты [18, 19]. Клинические классификации учитывают также объем замещенной паренхимы печени, что является определяющим фактором при выборе тактики хирургического лечения [19, 20]. Современной классификацией кист печени можно считать предложенную P. Russo в 2007 г.: паразитарные, одиночные (ретенционные) непаразитарные кисты, реснитчатые переднекишечные печеночные кисты, врожденные (наследственные) кисты печени (врожденный фиброз печени, изолированные дизонтогенетические кисты; аутосомно-доминантное поликистозное заболевание печени и почек; изолированная поликистозная болезнь печени) [21].

Поликистозные болезни печени — группа генетических болезней, в основном поражающих желчные протоки и нередко эпителий почечных канальцев.

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек (АДПБП) является достаточно распространенной врожденной патологией, обнаруживается с частотой от 1:400 до 1:1000 и характеризуется образованием множественных кист в почках, печени и нередко в поджелудочной железе. И хотя синтетическая функция печени, как правило, сохранена, некоторые осложнения кист (кровоизлияние, инфицирование или разрыв), а также их большое количество могут рассматриваться как показание для трансплантации печени.

АРПБП (аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек) и ассоциированные с печенью фенотипы — болезнь Кароли (БК) и врожденный фиброз печени (ВФП) являются, наоборот, редкими патологиями с распространенностью 1:20 000 новорожденных. БК и ВФП проявляются рецидивирующим острым холангитом и выраженной портальной гипертензией на фоне выраженного перибилиарного фиброза. Описаны также случаи малигнизации. Даже очень редкая изолированная поликистозная болезнь печени (ИПБП) фенотипически аналогична АДПБП, за исключением того, что почки при этом не вовлечены в процесс. Во всех случаях кистозного поражения печени задействован билиарный эпителий, этим обосновано включение данной болезни в группу генетически обусловленных холангиопатий [22].

АДПБП вызывается мутациями одного из двух генов — *PKD1* (polycystic kidney disease 1) в 85—90% случаев или *PKD2* в 10—15% случаев, — кодирующих соответственно полицистин 1-го типа и полицистин 2-го типа. Полицистины играют роль механо- и хеморецепторов и кальциевых каналов, воспринимают изменения апикального тока [23]. АРПБП/БК и ВФП вызваны мутациями в гене *PKHD1* (polycystic kidney and hepatic disease 1), кодирующем фиброцистин — протеин с недостаточно исследованными функциями [23, 24]. И хотя влияние цилиарной дисфункции на физиологию холангиоцита не до конца изучено, животные модели с дефицитом цилиарных белков (полицистина, фиброцистина и апикальных) имеют различные степени билиарной дисгенезии. В печени как АДПБП, так и АРПБП/ВФП/БК морфологически представлены аберрантным состоянием билиарного эпителия, который сохраняет незрелую, протоковидную, пластинчатую архитектонику с последующим формированием билиарных микрогамартом, прогрессивно трансформирующихся в макроскопически различимые кисты, рассеянные по всей паренхиме печени. ИПБП вызвана мутациями в гене *PRKCSH* (хромосома 19), который кодирует протеин-киназу С, также называемую гепатоцистином, или в гене *SEC63* [24]. Ген *SEC63* кодирует компонент молекулярной регулировки транслокации и сворачивания синтезированных мембранных гликопротеинов. Гепатоцистин и *SEC63* экспрессируются не в ресничках, а в эндоплазматическом ретикулуме, вследствие этого кистозные болезни печени могут быть вызваны дефектами синтеза протеинов не только ресничками [25, 26].

В эмбриогенезе ткань печени и билиарная система развиваются из переднего отдела первичной кишечной трубки. Изначально субпопуляция клеток-предшественников, рассматриваемых в качестве предшественников эпителиальных клеток желчных

протоков и гепатоцитов, локализуется вблизи мезенхимы формирующихся портальных сосудов, которая, в свою очередь, экспрессирует желчеспецифические цитокератины [7, 19]. С 8-й недели слой клеток-предшественников формирует непрерывную однослойную кольцевую структуру, называемую первичной дуктальной пластинкой, и окружающую портальную мезенхиму. С 12-й недели эмбрионального развития дуктальная пластинка частично становится двухслойной. Локальные расширения дуктальной пластинки в местах, где она двухслойная, дают начало желчным протокам [27]. Оставшаяся часть дуктальной пластинки в дальнейшем регрессирует. Ремоделирование дуктальной пластинки во время фетального и постнатального развития — динамичный процесс пролиферации и апоптоза клеток. Угнетение созревания и неполноценное ремоделирование приводят к избыточному количеству незрелых эмбриональных билиарных структур, нарушение инволюции которых является одной из причин формирования кист печени [28]. Однако у людей кисты могут формироваться и на протяжении всей жизни. У мышей с условным генным нокаутом *PKD1* или *PKD2* наблюдается прогрессирующее образование кист печени и почек, напоминающее болезни человека, даже когда индукция осуществляется через несколько недель после рождения [29—31]. Это указывает на то, что полицистин играет важную роль в поддержании нормальной билиарной архитектоники во взрослой жизни.

Персистирование несформированных дуктальных элементов стимулирует фиброгенез в портальных трактах печени, развивается вторичный холангит или портальная гипертензия и связанные с ней осложнения. Длительно существующая портальная гипертензия может приводить к вторичному тромбозу портальных вен и к кавернозной трансформации портальных вен (КТПВ) в итоге. Существует точка зрения, что КТПВ также является одним из проявлений нарушений эмбриогенеза [32]. Необходимо учитывать, что развитие желчных протоков и васкуляризация печени — взаимосвязанные процессы. Установлено, что мальформация дуктальной пластинки ассоциирована с мальформацией портальных вен по типу «безвершинной ивы», для которой характерно наличие большого числа тесно расположенных в портальных трактах венул [33]. В зависимости от выраженности нарушений эмбриогенеза в процесс могут быть вовлечены как мелкие междольковые желчные протоки — врожденный фиброз печени, так и средние внутрипеченочные протоки — БК. Одновременный патологический процесс в обеих структурах обозначается как синдром Кароли [34]. В зависимости от особенностей дизэмбриогенеза наблюдаются морфогенетические различия между АДПБП и АРПБП. При АДПБП зарождающиеся кисты отделяются от исходного протока и образуют автономные структуры, которые не связаны с желчным деревом; при АРПБП сообщение между кистами и желчными протоками, как правило, сохраняется. Этим обусловлены и различные клинические проявления при АРПБП, ВФП, БК и АДПБП.

До настоящего момента гистогенез РППК не изучен детально. Согласно литературным данным, кисты могут возникать из эмбрионального зачатка передней кишки (из которого развиваются ткани ротоглотки, пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка, печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, трахеобронхиальное дерево и легкие), простирающегося от ротоглотки до печеночного дивертикула [35, 36]. Нижний отдел респираторного тракта начинает формироваться в конце 3-й недели эмбрионального развития в виде дивертикула вентрального краниального зачатка, из которого развиваются трахея, бронхиальное дерево и легочные почки. Печеночный зачаток начинает дифференцироваться на 4-й неделе и развивается из энтодермальных клеток, которые пролиферируют в поперечной перегородке и становятся гепатоцитами. Участок мезодермы между перикардиальной полостью и пупочно-кишечным протоком, называемый поперечной перегородкой, участвует в разделении грудной и брюшной полостей, которое является неполным. Благодаря этому возникают плевроперитонеальные каналы, которые позволяют расти легочным зачаткам. Закрытие данных каналов происходит на 8-й неделе из-за слияния плевроперитонеальной мембраны с поперечной перегородкой.

Зачатки бронхиол имеют возможность мигрировать из грудной полости в брюшную через плевроперитонеальный канал до момента его закрытия. Такие аномальные бронхиолярные «бутоны» могут быть включены в поперечную перегородку, а затем окружены энтодермальными клетками печеночного дивертикула [37]. В процессе внутриутробного развития левая печеночная доля имеет большую массу. Ремоделирование органа с увеличением правой доли и регрессией левой начинается на 6—8-й неделе, что может объяснить преимущественную локализацию РППК в левой доле [38]. Начиная с 10-й недели цилиндрический эпителий, формирующий бронхиальную почку, может быть замещен респираторным эпителием с реснитчатыми клетками, слизистыми клетками, эндокринными клетками и клетками Клара, что подтверждается иммуногистохимическими методами исследования [39]. Изучение внутрибрюшных бронхогенных кист подтвердило гипотезу миграции аномальных бронхиолярных «бутонов», но, в отличие от бронхогенной кисты, в стенке РППК никогда не содержится хрящ [39—41].

Врожденные кисты печени часто сочетаются с фиброзом. Ряд исследователей пытались выяснить патофизиологические механизмы, лежащие в основе неправильного и избыточного фиброзного ответа при ВФП. Звездчатые клетки печени (ЗКП) играют ключевую роль в развитии фиброза при заболевани-

ях печени, в том числе и при врожденном фиброзе печени [42, 43]. Деградация базальной мембраны и компонентов экстрацеллюлярного матрикса, а также их ремоделирование играют важную роль в пре- и постнатальном периодах развития. Компоненты базальной пластинки, такие как ламинин и коллаген IV типа, наряду с координированной экспрессией протеолитических энзимов играют важную роль в нормальном развитии внутрипеченочных желчных протоков. Большинство протеолитических энзимов, вовлеченных в эти процессы, принадлежат к классу матричных металлопротеиназ (ММП) и сериновых протеиназ, в особенности активаторов плазминогена (АП)/плазминовой системы. Известно, что плазмин способствует активации ММП-9 и ММП-13, которые играют важную роль в деградации компонентов базальной мембраны, в том числе коллагена IV типа. W. Sweeney и E. Avner считают, что билиарная гиперэкспрессия плазминогена и АП ведет к генерации избыточных количеств плазмина и последующему плазмин-зависимому лизису молекул экстрацеллюлярного матрикса, что может способствовать билиарной дисгенезии при врожденном фиброзе печени [44].

Гиперэкспрессия гена остеопонина также является важным компонентом патогенеза различных вариантов билиарной атрезии и врожденных холестатических синдромов — врожденного фиброза печени и БК. Остеопонин — стимулятор воспаления, и его избыточный синтез регулируется наличием избыточных количеств регуляторных факторов (NF-ϰB и ТФР-β1) [45].

В работе, посвященной изучению связи избыточного количества малодифференцированных желчных протоков и фиброза, Y. Sato и соавт. на модели крысы продемонстрировали, что в присутствии ТФР-β1 холангиоциты приобретают черты мезенхимальных клеток, уподобляясь фибробластам, т.е. происходит эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП). Авторы предположили, что гиперэкспрессия молекул экстрацеллюлярного матрикса этими клетками может быть причиной прогрессирования фиброза печени [46].

Некоторые экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о том, что пролиферирующие холангиоциты активно откликаются на гормоны, нейропептиды, факторы роста, цито- и хемокины, секретируя, в свою очередь, большое количество различных агентов, которые через аутокринные механизмы регуляции подкрепляют систему пролиферации, тормозят апоптоз и способствуют «избыточной» коммуникации с другими типами клеток печени (гепатоцитами, звездчатыми и эндотелиальными клетками) [47]. Среди этих веществ эстрогены и инсулиноподобный фактор роста 1-го типа играют решающую роль в поддержании пролиферативной активности холангиоцитов крысы и человека, воздействуя на специфические рецепторы. Они усиливают пролиферативный эффект, оказываемый на рецепторный и пострецепторный уровни, с помощью которых активируются «пути выживания». «Реактивные» или «активированные» холангиоциты формируются из прогениторных клеточных компартментов, расположенных максимально близко к терминальным холангиолам в канальцах Геринга. Они могут инициировать пролиферацию воспалительных и мезенхимальных клеток и синтез последними компонентов экстрацеллюлярного матрикса [48]. Хотя мезенхимальные клетки считаются реализаторами фиброза, реактивные холангиоциты называют «водителями ритма фиброза печени» [49]. Список факторов, на основе которых происходит межклеточное взаимодействие, постоянно расширяется: интерлейкин-6, интерлейкин-8, фактор некроза опухоли α, гамма-интерферон, моноцитарный хемотаксический фактор 1-го типа, цитокин-индуцированный хемоаттрактант нейтрофилов и оксид азота, который регулирует иммунную активность лимфоцитов и полиморфноядерных клеток. Активированные холангиоциты также синтезируют фактор роста эндотелия сосудов, эндотелин-1, тромбоцитарный фактор роста ВВ, трансформирующий фактор роста β2 и фактор роста фибробластов.

Помимо установления паракринной связи с мезенхимными клетками холангиоциты могут участвовать в генерации фиброза печени через ЭМП. ЭМП — это процесс клеточного перепрограммирования, при котором эпителиальные клетки приобретают некоторые фенотипические и функциональные характеристики мезенхимальных клеток, такие как экспрессия фибробласт-специфических маркеров (продуктов деградации фибрина-1, виментина), способность мигрировать путем локального демонтажа основания мембраны, на которой находится эпителиальный слой, и способность генерировать различные компоненты соединительной ткани (фибронектин, коллаген, эластин, тенасцин). Таким образом, ЭМП может способствовать накоплению активированных фибробластов в связи с потерей желчных протоков. Этот биологический процесс также описан в патогенезе фиброза органов в почках [50] и легких [51]. Недавние исследования показывают, что ЭМП также вовлечен в фиброз печени за счет активного синтеза ТФР-β2 ЗКП [22, 52]. Активация ЗКП первично инициируется ТФР-β1, полученным из клеток Купфера. Принято считать, что ТФР-β2 — сильнодействующий ингибитор роста и профибротический цитокин, который играет основную роль в физиологических процессах заживления ран и патогенезе фиброза в различных органах. В патологических условиях это приводит к аккумуляции фиброзного матрикса, а в процессе репаративной регенерации — к оптимальному формированию рубцовой ткани [48, 49].

В ответ на повреждение реактивные холангиоциты приобретают фенотип, сходный с нейроэндокрин-

ными клетками, и получают возможность отвечать на нейроэндокринные стимулы. Клетки получают β1 и β2 адренергические рецепторы, М3 ацетилхолиновые рецепторы [53], рецепторы серотонина 1А и 1В [54]. В случае холестаза холангиоциты могут также непосредственно секретировать серотонин, ограничивая рост желчных протоков с помощью дополнительной аутокринной ингибиторной петли.

Морфологическая картина как при солитарных кистах, так и при поликистозе печени представлена фиброзной капсулой различной толщины, зачастую с ангиоматозом, наличием малодифференцированных билиарных структур и островков гепатоцитов. Однослойный кубический эпителий билиарного типа или призматический эпителий выстилает кисты [55]. Строение стенки РППК отличается от простых солитарных кист. Их стенка четырехслойная: цилиндрический мерцательный эпителий, рыхлая соединительная ткань, пучки гладкомышечных клеток различной толщины, нервные стволики и фиброзная капсула [38, 39, 55—57]. Наличие ресничек подтверждается электронной микроскопией. Содержимое кист может представлять собой слизь, желчь или серозную жидкость. В случае нагноения в толще стенки и просветах кисты отмечаются скопления нейтрофильных гранулоцитов, макрофагов и колоний микроорганизмов [55—57].

Кровоизлияния в стенках кист могут быть обусловлены не только оперативным вмешательством, связанным со способом удаления и обработки кист, но и наличием сосудов с явными признаками дисплазии в их стенках [39—41, 55—57]. В стенке возможно формирование многорядных структур с пролиферацией, представленных малодифференцированными (так называемыми резервными) клетками.

В ткани печени отмечаются дистрофия гепатоцитов, внутриклеточный или каналикулярный холестаз, умеренный или выраженный фиброз портальных трактов, капилляризация синусоидов, перивенулярный склероз, что обусловливает развитие портальной гипертензии. Более того, зачастую выявляются малодифференцированные желчные структуры, частично кистозно расширенные. Междольковые артериолы и венулы часто формируют конгломераты в портальных трактах. Описанные изменения могут иметь как врожденную, так и приобретенную природу. Врожденные изменения характеризуются дисплазией различных структур ткани печени — гипоплазией долек, дисплазией венозных и артериальных сосудов и желчных протоков. В стенках кист также отмечаются признаки тканевой дисплазии — незрелые билиарные структуры (комплексы Мейенбурга), островки гепатоцитов, конгломераты сосудов артериального и венозного типов [55, 57]. Часто встречаются тяжи клеток билиарного эпителия, состоящие из персистирующих элементов эмбриональной дуктальной пластинки и скопления малодифференцированных клеток билиарного эпителия [55, 57].

Заключение

Анализ публикаций, посвященных изучению непаразитарных кист печени, позволяет заключить, что кисты печени имеют дизонтогенетическую природу и представляют собой достаточно гетерогенную группу заболеваний с различным пато- и морфогенезом. Поликистоз и солитарные кисты, содержащие фиброзную капсулу и выстилку уплощенным билиарным или многорядным эпителием, следует рассматривать как мальформации дуктальной пластинки. Гистологические и иммуногистохимические особенности реснитчатых переднекишечных печеночных кист сходны с таковыми в бронхиолах нижних дыхательных путей, что подтверждает их происхождение из трахеобронхиального зачатка, являющегося, как и пузырно-печеночный дивертикул, производным первичной кишки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Van Keimpema L, de Koning DB, Strijk SP, Drenth JPH. Aspiration-sclerotherapy results in effective control of liver volume in patients with liver cysts. Digestive Diseases and Sciences. 2008;53(8): 2251-2257. https://doi.org/10.1007/s10620-007-0121-x
2. Заривчацкий М.Ф., Пирожников О.Ю., Голованенко А.В. Лечение больных с непаразитарными кистами печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2008;13(4):71-75. Zarivchatsky MF, Pirozhnikov OYu, Golovanenko AV. Treatment of patients with nonparasitic liver cysts. *Annaly khirurgicheskoj gepatologii*. 2008;13(4):71-75. (In Russ.)
3. Alvaro D, Onori P, Alpini G, Franchitto A, Jefferson DM, Torrice A, Cardinale V, Stefanelli F, Mancino MG, Strazzabosco M, Angelico M, Attili A, Gaudio E. Morphological and functional features of hepatic cyst epithelium in autosomal dominant polycystic kidney disease. The American Journal of Pathology. 2008; 172(2):321-332. https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.070293
4. Анищенко В.В., Шевела А.И., Коткина М.Н., Хальзов А.В. Опыт использования X-CONE в хирургии единого лапароскопического доступа. *EndoХирургия: сайт общества эндоскопических хирургов России*. 2011. Ссылка активна на 20.05.20. Anishchenko VV, Shevela AI, Kotkina MN, Khalzov AV. *Opyt ispol'zovaniya X-CONE v khirurgii edinogo laparoskopicheskogo dostupa*. EndoKhirurgiya: sajt obshchestva endoskopicheskikh khirurgov Rossii. 2011. Accessed May 20, 2020 (In Russ.) https://www.laparoscopy.ru/doktoru/view_thesis.php?id=2115&event_id=10

5. Gloor B, Ly Q, Candinas D. Role of laparoscopy in hepatic cyst surgery. Digestive Surgery. 2002;19(6):494-499. https://doi.org/10.1159/000067603
6. Douglas AH. Case of Dilatation of Common Bile Duct. Journal of Medical Sciences.1852;14:97.
7. Bristowe F. Cystic Diseases of the Liver Associated with Similar Diseases of the Kidneys. Pathological Society of London. 1856;7:229.
8. Wilks S. Cystic Disease of the Liver and Kidney. Pathological Society of London. 1856;7:235.
9. Freidreich N. Cyste mitt limmer epithelial in der leber. Virchows Archive. 1857;11:466-469. https://doi.org/10.1007/BF02012908
10. Moschcowitz E. Nonparasitic Cysts (Congenital) of the Liver, with a Study of Aberrant Bile Ducts. The American Journal of Medical Sciences. 1906;131:674. https://doi.org/10.1097/00000441-190604000-00011
11. Von Meyenburg H. Uber die Cystenleber. Beitrage Pathological Anatomy. 1918;64:477.
12. Melnick PJ. Polycystic Liver. Archives of Pathology.1955;59:162.
13. Henson SW, Gray HK, Docherty MB. Benign Tumors of the Liver. II. Solitary Cysts. Surgery, Gynecology and Obstetrics. 1956; 103:607.
14. Henson SW, Gray HK, Docherty MB. Benign Tumors of the Liver. IV. Polycystic Disease of Surgical Significance. Surgery, Gynecology and Obstetrics. 1957;104:63.
15. Caroli J, Saupault R, Kossakowski J, Placker L, Paradowska M. La Dilatation Polykystique Congenitale des Voies Biliaires Intrahepatiques. Semaine des Hopitaux de Paris. 1958;34:488.
16. Kerr DNS, Harrison CV, Sherlock S, Walker RM. Congenital Hepatic Fibrosis. Quarterly Journal of Medicine. 1961;30:91.
17. Foulk WT. Congenital Malformations of the Intrahepatic Biliary Tree in the Adult. Gastroenterology. 1970;58:253. https://doi.org/10.1016/S0016-5085(70)80014-2
18. Петровский Б.В. *Хирургические болезни*. М.: Медицина; 1980. Petrovsky BV. *Khirurgicheskie bolezni*. M.: Meditsina; 1980. (In Russ.)
19. Шалимов А.А., Шалимов С.А., Нечитайло М.Е. *Хирургия печени и желчевыводящих путей*. Киев: Здоров'я; 1993. Shalimov AA, Shalimov SA, Nechitailo ME. *Khirurgiya pecheni i zhelchevyvodyashchikh putej*. Kiev: Zdorov'ya; 1993. (In Russ.)
20. Gigot JF, Hubert C, Banice R, Kendrick ML. Laparoscopic management of benign liver diseases: where are we? HPB (Oxford). 2004;6(4):197-212. https://doi.org/10.1080/13651820410023950
21. Russo P. Liver including tumors, gallbladder, and biliary tree. In: Gilbert-Barnes E, ed. Potter's pathology of the fetus, infant and child. Salt Lake City (Utah): Mosby Elsevier; 2007.
22. Rygiel KA, Robertson H, Marshall HL. Epithelial-mesenchymal transition contributes to portal tract fibrogenesis during human chronic liver disease. Laboratory Investigation. 2007;88:112-123. https://doi.org/10.1038/labinvest.3700704
23. Bergmann C, Kupper F, Dornia C, Schneider F, Senderek J, Zerres K. Algorithm for efficient PKHD1 mutation screening in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). Human Mutation. 2005;25:225-231. https://doi.org/10.1002/humu.20145
24. Capisonda R, Phan V, Traubuci J, Daneman A, Balfe JW, Guay-Woodford LM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: Outcomes from a single-center experience. Pediatric Nephrology. 2003; 18:119-126. https://doi.org/10.1007/s00467-002-1021-0
25. Davila S, Furu L, Gharavi AG, Tian X, Onoe T, Qian Q, Li A, Cai Y, Kamath PS, King BF, Azurmendi PJ, Tahvanainen P, Kääriäinen H, Höckerstedt K, Devuyst O, Pirson Y, Martin RS, Lifton RP, Tahvanainen E, Torres VE, Somlo S. Mutations in SEC63 cause autosomal dominant polycystic liver disease. Nature Genetics. 2004;36:575-577. https://doi.org/10.1038/ng1357
26. Sweeney WE, Avner, ED. Autosomal recessive polycystic kidney disease. Seattle: University of Washington; 2008.
27. Troskams VD. Embryology of extra-and intrahepatic Bile Ducts, the ductal plate. The Anatomical Record Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology. 2008;291:628-635. https://doi.org/10.1002/ar.20710
28. Desmet VJ. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: Variations on the theme «ductal plate malformation». Hepatology. 1992; 16:1069-1083. https://doi.org/10.1002/hep.1840160434
29. Koptides M, Deltas CC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: Molecular genetics and molecular pathogenesis. Human Genetics. 2000;107:115-126. https://doi.org/10.1007/s004390000347
30. Wu G, Somlo S. Molecular genetics and mechanism of autosomal dominant polycystic kidney disease. Molecular Genetics and Metabolism. 2000;69:1-15. https://doi.org/10.1006/mgme.1999.2943
31. Shibazaki S, Yu Z, Nishio S. Cyst formation and activation of the extracellular regulated kinase pathway after kidney specific inactivation of Pkd1. Human Molecular Genetics. 2008;17:1505-1516. https://doi.org/10.1093/hmg/ddn039
32. Roskams T, Desmet V. Embryology of extra- and intrahepatic bile ducts, the ductal plate. The Anatomical Record (Hoboken). 2008;291: 628-635. https://doi.org/10.1002/ar.20710
33. Raynaud P, Carpentier R, Antoniou A, Lemaigre FP. Biliary differentiation and bile duct morphogenesis in development and disease. The International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 2011;43(2):245-256. https://doi.org/10.1016/j.biocel.2009.07.020
34. Senyuz OF, Yesildag E, Kuruoglu S. Caroli's disease in children: is it commonly misdiagnosed? Acta Paediatrica. 2005;94: 117-120.
35. Goodman MD, Mak GZ, Reynolds JP, Tevar AD, Pritts TA. Laparoscopic excision of a ciliated hepatic foregut cyst. Journal of the Society of Laparoscopic and Robotic Surgeons. 2009;13:96-100.
36. Sumiyoshi K, Shimizu S, Enjoji M. Bronchogenic cyst in the abdomen. Virchows Archive. 1985;408:93-98. https://doi.org/10.1007/BF00739965
37. Fang SH, Dong DJ, Zhang SZ. Imaging features of ciliated hepatic foregut cyst. World Journal of Gastroenterology. 2005;11:4287-4289. https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i27.4287
38. Hirata M, Ishida H, Konno K, Nishiura S. Ciliated hepatic foregut cyst: case report with an emphasis on US findings. Abdominal Imaging. 2001;26:594-596. https://doi.org/10.1007/s00261-001-0017-8
39. Khoddami M, Aghdam MK, Alvandimanesh A. Ciliated hepatic foregut cyst: two case reports in children and review of the literature. Case Reports in Medicine. 2013;372017 https://doi.org/10.1155/2013/372017
40. Sharma S, Corn A, Kohli V, Wright HI, Sebastian A, Jabbour N. Ciliated hepatic foregut cyst: an increasingly diagnosed condition. Ciliated hepatic foregut cyst: an incresingly diagnosed condition. Hepatobilliary and Pancreatic Diseases International. 2008;53(10): 2818-2821. https://doi.org/10.1007/s10620-008-0203-4
41. Ambe C, Gonzalea-Cuyar L, Farooqui S, Hanna N, Cunningham SC. Ciliated hepatic foregut cyst: 103 cases in the world literature. Open Journal of Pathology. 2012;2:45-49. https://doi.org/10.4236/ojpathology.2012.23010
42. Everson GT, Taylor MR. Management of polycystic liver disease. Current Gastroenterology Reports. 2005;7:19-25.

https://doi.org/10.1007/s11894-005-0061-6

43. Kerkar N, Norton K, Suchy FJ. The hepatic fibrocystic diseases. Clinical Liver Disease. 2006;10:55-71. https://doi.org/10.1016/j.cld.2005.10.003
44. Sweeney WE, Avner ED. Molecular and cellular pathophysiology of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). Cell Tissue Research. 2006;326:671-685. https://doi.org/10.1007/s00441-006-0226-0
45. Johnson CA, Gissen P, Sergi C. Molecular pathology and genetics of congenital hepatorenal fibrocystic syndromes. Journal of Medical Genetics. 2003;40:311-319. https://doi.org/10.1136/jmg.40.5.311
46. Sato Y, Tsuboi R, Lyons R, Moses H, Rifkin DB. Characterization of the activation of latent TGF-beta by co-cultures of endothelial cells and pericytes or smooth muscle cells: a self-regulating system. Journal of Cell Biology. 1990;111(2):757-763. https://doi.org/10.1083/jcb.111.2.757
47. Strazzabosco M, Spirli C, Okolicsanyi L. Pathophysiology of the intrahepatic biliary epithelium. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2000;15:244-253. https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2000.02091.x
48. Strazzabosco M, Fabris L, Spirli C. Pathophysiology of cholangiopathies. Journal of Clinical Gastroenterology. 2005;39:90-102. https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000155549.29643.ad
49. Desmet VJ. Histopathology of chronic cholestasis and adult ductopenic syndrome. Clinical Liver Disease. 1998;2:249:264. https://doi.org/10.1016/S1089-3261(05)70006-4
50. Zeisberg M, Kalluri R. Fibroblasts emerge via epithelial-mesenchymal transition in chronic kidney fibrosis. Frontiers in Bioscience. 2008;13:6991-6998. https://doi.org/10.1681/ASN.2008050513
51. Willis BC, du Bois RM, Borok Z. Epithelial origin of myofibroblasts during fibrosis in the lung. Proceedings of the American Thoracic Society. 2006;3:377-382. https://doi.org/10.1513/pats.200601-004TK
52. Omenetti A, Porrello A, Jung Y. Hedgehog signaling regulates epithelial-mesenchymal transition during biliary fibrosis in rodents and humans. Journal of Clinical Investigation. 2008;118:3331-3342. https://doi.org/10.1172/JCI35875
53. Le Sage G, Alvaro D, Benedetti A. Cholinergic system modulates growth, apoptosis, and secretion of cholangiocytes from bile ductligated rats. Gastroenterology. 1999;117:191-199. https://doi.org/10.1016/S0016-5085(99)70567-6
54. Marzioni M, Glaser S, Francis H. Autocrine/paracrine regulation of the growth of the biliary tree by the neuroendocrine hormone serotonin. Gastroenterology. 2005;128:121-137. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.10.002
55. Фрейнд Г.Г., Живаева Е.В. Морфогенетические варианты непаразитарных кист печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;156(8):94-98.
Freynd GG, Zhivaeva EV. Morphogenetic variants of nonparasitic liver cysts. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2018;156(8):94-98. (In Russ.)
https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-156-8-94-98
56. Guérin F, Hadhri R, Fabre M, Pariente D, Fouquet V, Martelli H, Gauthier F, Branchereau S. Prenatal and postnatal ciliated hepatic foregut cysts in infants. Journal of Pediatric Surgery. 2010; 45(3):9-14.
https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2009.12.009
57. Живаева Е.В., Фрейнд Г.Г. Дизонтогенетические кисты печени. *Уральский медицинский журнал*. 2020;2(185):96-99.
Zhivaeva EV, Freynd GG. Disontogenetic liver cysts. *Ural'skij meditsinskij zhurnal*. 2020;2(185):96-99. (In Russ.)
https://doi.org/10.25694/URMJ.2020.02.24

Поступила 04.05.2020
Received 04.05.2020
Принята к печати 19.05.2020
Accepted 19.05.2020