

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ АЛКОГОЛЬНОЙ И ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Майбогин А.М.¹,
Недзьведь М.К.²,
Корнев Н.В.³

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России (105062, г. Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Россия)

² УО «Белорусский государственный медицинский университет» (220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83, Республика Беларусь)

³ УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» (220045, г. Минск, ул. Семашко, 8, корп. 8, Республика Беларусь)

Автор, ответственный за переписку:
Майбогин Артемий Михайлович,
e-mail: uvb777@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Печёночная энцефалопатия является актуальной проблемой современной медицины. Вместе с тем, её патогенез и гистологическая картина в настоящее время остаются недостаточно изученными. Ещё меньше известно о влиянии на них природы основного печёночного заболевания. Это определяет актуальность морфологических исследований головного мозга на поздних стадиях цирроза печени различной этиологии.

Цель исследования. Установить и сопоставить морфологические изменения головного мозга при циррозе печени алкогольной и вирусной (вирус гепатита С) этиологии.

Материалы и методы. Проведено морфологическое исследование головного мозга 40 умерших от цирроза в исходе хронической HCV-инфекции и 23 умерших от алкогольного цирроза. Изучены гистологические изменения в различных отделах мозга с применением обзорной и электроктивных окрасок. В случаях HCV-инфекции проведено иммуногистохимическое исследование для определения экспрессии антигенов HCVNS3 и CD68 в различных отделах мозга.

Результаты. В основе морфологической картины поражения мозга в материале из обеих исследованных групп лежат патологические изменения нейронов, глии и мелких церебральных сосудов, что соответствует классическим представлениям о патогенезе печёночной энцефалопатии. Вместе с тем в каждой группе наблюдался ряд морфологических особенностей, наиболее яркие из которых касались проявлений глиальной реакции. В группе алкогольного цирроза преобладали продуктивные изменения клеток макроглии с появлением множественных альцгеймеровских астроцитов II типа, а также спонгиозные изменения в белом веществе. В отличие от этого, при циррозе в исходе HCV-инфекции обращали на себя внимание реактивные изменения клеток микроглии по типу микроглиоза в белом веществе мозга.

Заключение. Показаны особенности гистологических изменений головного мозга на терминальных стадиях заболевания печени алкогольной и вирусной этиологии. Это позволяет расширить существующие представления о морфологической картине печёночной энцефалопатии, что может быть использовано при изучении её патогенеза.

Ключевые слова: печёночная энцефалопатия, вирус гепатита С, алкогольный цирроз печени, мозг, глия, морфологические изменения

Статья получена: 05.02.2022

Статья принята: 29.09.2022

Статья опубликована: 08.12.2022

Для цитирования: Майбогин А.М., Недзьведь М.К., Корнев Н.В. Морфологические изменения головного мозга при циррозе печени алкогольной и вирусной этиологии. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-2): 122-130. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.13

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE BRAIN IN LIVER CIRRHOSIS OF ALCOHOLIC AND VIRAL ETIOLOGY

Maybogin A.M.¹,
Nedzvedz M.K.²,
Kornev N.V.³

¹ Helmholtz National Medical
Research Center of Eye Diseases
(Sadovaya-Chernogryazskaya str. 14/19,
Moscow 105064, Russian Federation)

² Belarusian State Medical University
(Dzerzhinskogo ave. 83, Minsk 220116,
Republic of Belarus)

³ City Clinical Pathological and Anatomical
Bureau (Semashko str. 8, corpus 8, Minsk
220045, Republic of Belarus)

Corresponding author:
Artemij M. Maybogin,
e-mail: uvb777@rambler.ru

ABSTRACT

Background. Hepatic encephalopathy is an actual problem of modern medicine. However, its pathogenesis and histological picture are currently insufficiently studied. Less is known about the impact of the nature of primary liver disease on pathogenesis and histological picture of hepatic encephalopathy. This determines the relevance of further morphological studies of the brain in the late stages of liver cirrhosis of various etiologies.

The aim. To establish and compare the morphological changes in the brain in alcoholic liver cirrhosis and viral (hepatitis C virus (HCV)) cirrhosis.

Materials and methods. The morphological study of the brain of 40 deceased in outcome of HCV-associated cirrhosis and 23 patients died in outcome of chronic alcoholism was carried out. Histological changes in various parts of the brain were studied using survey and elective stains. The immunohistochemical study of HCV NS3 and CD68 expression in different brain regions was performed in cases of HCV-infection.

Results. The changes of neurons, glial cells and cerebral microvessels underlie in the basis of morphological picture of brain damage in both studied groups underlie that corresponds to the "classical" model of hepatic encephalopathy pathogenesis. At the same time, a number of morphological features were observed. The most prominent differences concerned the manifestations of the glial reaction. The productive changes of macroglial cells with the appearance of multiple Alzheimer's astrocytes type 2 as well as spongy changes in subcortical white matter dominated in the observations of alcoholic cirrhosis. In contrast, microglia cells reaction (microgliosis) in white matter was noticed in HCV-associated cirrhosis.

Conclusions. The differences in histological signs of brain in the terminal stages of liver disease of viral and alcoholic etiology are shown. They broaden current idea of morphological picture of hepatic encephalopathy, and may be used to study its pathogenesis.

Key words: hepatic encephalopathy, hepatitis C virus, alcoholic liver cirrhosis, brain, glia, morphological changes

Received: 05.02.2022
Accepted: 29.09.2022
Published: 08.12.2022

For citation: Maybogin A.M., Nedzvedz M.K., Kornev N.V. Morphological changes in the brain in liver cirrhosis of alcoholic and viral etiology. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-2): 122-130. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.13

ВВЕДЕНИЕ

Поздние стадии заболевания печени, связанные с формированием портосистемного шунта, сопровождаются нарушением функционирования различных органов и систем, в т. ч. головного мозга. Развивающаяся при этом печёночная энцефалопатия (ПЭ) характеризуется широким спектром когнитивных, психопатологических и неврологических нарушений, выраженность которых варьирует от субклинических проявлений до комы. Данная патология является частым и одним из наиболее тяжёлых проявлений цирроза печени, которое вызывает существенное снижение качества жизни больных и сопряжено с высокими рисками смертности и рецидива. Проявления ПЭ, включая её так называемую «минимальную» форму, у больных с циррозом печени различной этиологии достигает 80 % и более. Однако её патогенез в настоящее время остаётся недостаточно изученным [1–4]. Как отмечает Американская и Европейская ассоциация по изучению болезней печени (AASLD/EASL), «данные по нарушениям работы мозга, обусловленным основным заболеванием печени, немногочисленны. Исключения составляют такие заболевания, как алкоголизм и гепатит С» [1]. В связи с этим представляется актуальным дальнейшее изучение морфологических изменений мозга при указанных заболеваниях.

При алкогольном циррозе печени головной мозг является одним из главных органов-мишеней. Известно, что при злоупотреблении алкоголем базальный печёночный метаболизм оказывается превышенным, и в кровь поступают метаболиты алкоголя, прежде всего ацетальдегид. Морфогенез алкогольного повреждения мозга в первую очередь заключается в поражении мелких церебральных сосудов, астроцитов и нейронов, следствием чего является развитие характерной психической и неврологической симптоматики [5–7].

Распространённость HCV-ассоциированного поражения мозга у инфицированных достигает 50 %. Установлено, что вирус проникает в головной мозг по механизму «тройного коня», минуя гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в моноцитах периферической крови, которые принимают участие в регенерации клеток микроглии и, таким образом, являются основным источником вирусной репликации в мозге [8, 9]. В основе развития церебральных расстройств при хронической HCV-инфекции лежит поражение клеток эндотелия мелких сосудов циркулирующими в плазме частицами вируса, цитокинами, антителами и иммунными комплексами, следствием чего является нарушение проницаемости ГЭБ. Это обуславливает депонирование в веществе мозга антител и иммунокомпетентных клеток, что в свою очередь инициирует запуск воспалительных и аутоиммунных реакций в различных церебральных отделах. Особое значение при этом приобретает эксайтотоксическое повреждение нейронов клетками микроглии, активированными под воздействием HCV. Наиболее распространёнными церебральными проявлениями у инфицированных являются снижение когнитивной функции, депрессивные расстройства и различные невро-

логические нарушения, следствием которых является ухудшение их качества жизни. Особенностью данной симптоматики является то, что её проявления не зависят от степени печёночного фиброза, показателей вирусной нагрузки и иных факторов, что отличает последнюю от церебральных расстройств при других заболеваниях печени [8, 10–12].

Уточнение существующих данных о морфологических изменениях головного мозга при циррозе печени различной этиологии будет способствовать изучению патогенеза ПЭ и созданию более эффективных подходов к её диагностике и лечению [1, 2].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить и сопоставить морфологические изменения головного мозга при циррозе печени алкогольной и вирусной (HCV) этиологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использован секционный материал, истории болезни и протоколы вскрытий, собранные на базе УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» (г. Минск) и ГУЗ «Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро». Проведено морфологическое исследование головного мозга 63 умерших, которые были разделены на две отдельные группы. Первую группу составили 40 умерших от цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита С в возрасте от 35 до 76 лет; медиана возраста – 47,0 (45,0–49,0) лет. Диагноз основного заболевания во всех случаях был подтверждён молекулярно-генетическими методами согласно действующим клиническим протоколам. Длительность заболевания у всех инфицированных составляла не менее 5 лет. Показатели индекса степени склероза печени (по Desmet, 1994) в каждом случае составляли 16 баллов (цирроз) [13]. Непосредственными причинами смерти в данной группе явились острая постгеморрагическая анемия ($n = 12$), гепаторенальный синдром ($n = 27$) и острое нарушение мозгового кровообращения ($n = 1$) [11–12]. Вторую группу составили 23 умерших от цирроза печени алкогольной этиологии в возрасте от 33 до 68 лет; медиана возраста – 48,0 (48,0–52,0) лет. Летальный исход был обусловлен печёочно-клеточной недостаточностью ($n = 20$), острой сердечной недостаточностью ($n = 2$) и сепсисом ($n = 1$). Оценку стадии заболевания проводили с применением шкалы A. Ishak и соавт. (1995), показатели которой во всех наблюдениях составили 6 баллов (стадия цирроза) [14].

Для гистологического исследования вырезали кусочки из лобной (поле Бродмана 10) и височной (поле Бродмана 21) долей больших полушарий и подлежащего белого вещества, подкорковых ядер (*n. lentiformis*), мозжечка (включая зубчатое ядро) и ствола мозга (на уровне оливы). После стандартной проводки и за-

ливки в парафин готовили срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином, крезилвиолетом по Нислю, на миелин по Клювер – Баррера, пикрофуксин по Ван-Гизону и на микроглию по методу Миягава – Александровской. В материале мозга при хронической HCV-инфекции также определяли иммуногистохимическую экспрессию вирусного белка HCV NS3 (клон MMM 33) и CD68 (микроглия, клон KP1) с использованием иммуногистостейнера Leica Bond и коммерческих моноклональных антител согласно протоколу компании-производителя [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ

При макроскопическом исследовании головного мозга в наблюдениях алкогольного цирроза печени отмечались признаки атрофии коры больших полушарий: извилины были истончены, плотно прилегали к твёрдой мозговой оболочке, борозды углублены. Отмечались очаги склероза мягкой мозговой оболочки. Масса мозга в этой группе составила $1257,45 \pm 83,17$ г. В подкорковых ядрах (ограда, бледный шар, хвостатое ядро) отмечались единичные мелкие полости до 2 мм в диаметре. В области таламуса и в перивентрикулярных зонах белого вещества наблюдались точечные кровоизлияния.

При гистологическом исследовании *кора больших полушарий* характеризовалась нарушением послойного и радиального строения (рис. 1). В верхних отделах коры в некоторых случаях имели место небольшие очаги стриарного некроза с перифокальной реакцией макроглии. Обращала на себя внимание деформация пирамидных нейронов III и V слоёв, которые имели оттеснённые к периферии ядра и длинные извитые апикальные дендриты. В части нейроцитов отмечались гиперхромия и сморщивание, встречались нейроны с признаками гидрической дистрофии и хроматолиза, а также отдельные клетки-тени. В слоях пирамидальных нейронов наблюдались небольшие очажки нейронофагии и клеточного разрежения. Мелкие сосуды коры характеризовались очаговой пролиферацией эндотелия, фиброзом стенок и выраженным отёком периваскулярных пространств (рис. 1).

Наблюдаемые изменения сопровождались появлением значительного количества дегенеративно изменённых астроцитов по типу глии Альцгеймера II типа (АГ II), отличавшихся отёчными ядрами с маргинализацией хроматина («голые» ядра) и резко редуцированной цитоплазмой (рис. 2а). В базальных ядрах отмечались проявления нейронофагии и наличие сморщенных нейронов на фоне значительного количества клеток АГ II и спонгиоза нейропиля. Сохранные нейроны имели признаки гомогенизации, гиперхромии, кариопикноза и перичеселлярного отёка. Большинство нейроцитов имели признаки липопигментной дистрофии (рис. 2б). В подкорковом белом веществе выявлялись сливающиеся очаги спонгиоза, по периферии которых имелись набухшие нервные волокна и очаги астроци-

тарной пролиферации с наличием клеток альцгеймеровской глии (рис. 2в).

В *коре мозжечка* выявлялись ишемические изменения и выпадение грушевидных нейронов, а также очаги глиальной пролиферации. При этом сохранившиеся клетки Пуркиньи характеризовались набуханием цитоплазмы и кариопикнозом (рис. 2г). Изменения нейронов зубчатых ядер имели менее выраженный характер и характеризовались признаками неспецифических дистрофических изменений в отдельных клетках. В области *ствола мозга* наблюдались отёк нейропиля и выпадение отдельных ядерных нейронов. Изменения *мелких церебральных сосудов* в подкорковых отделах, в т. ч. в стволе мозга, характеризовались дистрофическими изменениями эндотелия, гиалинозом, фокальным склерозом сосудистой стенки и выраженным отёком периваскулярных пространств (рис. 2д).

В группе наблюдений HCV-ассоциированного цирроза масса мозга составляла $1296,4 \pm 96,56$ г. Извилины больших полушарий имели правильную форму по всем поверхностям. В области ствола мозга наблюдались точечные кровоизлияния.

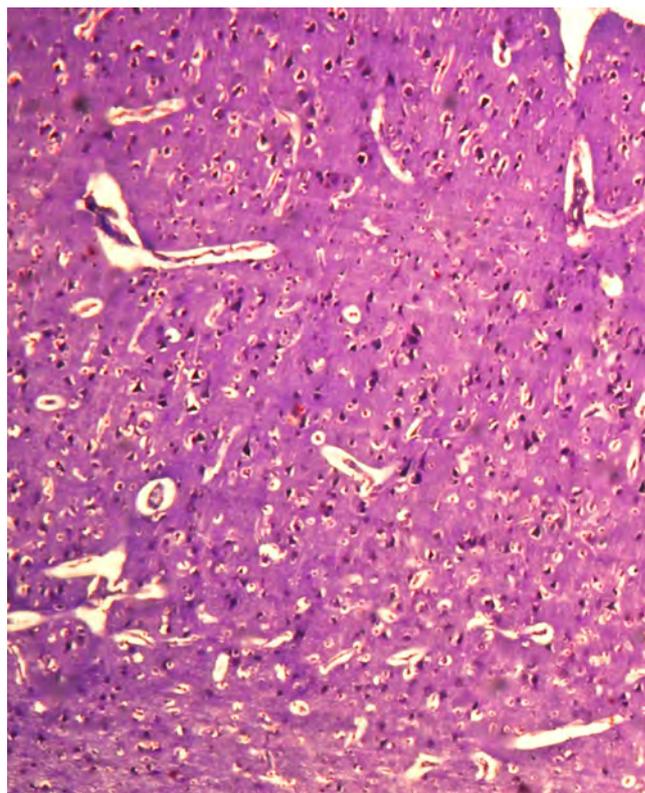
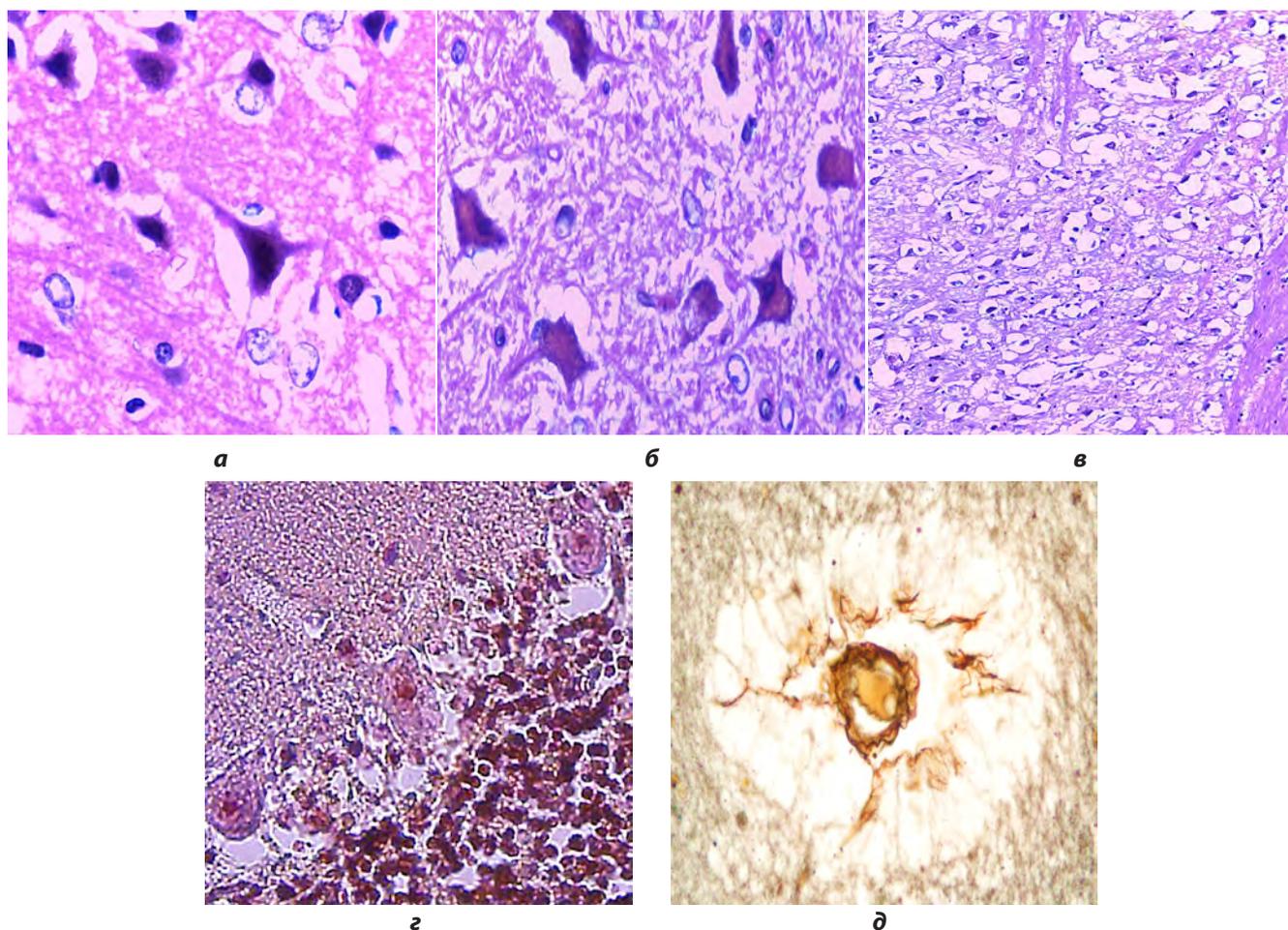


РИС. 1.

Нарушение гистоархитектоники, периваскулярный и перичеселлярный отёк. Кора лобной доли при алкогольном циррозе печени. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$

FIG. 1.

Disorder of histoarchitectonics, perivascular and pericellular edema. Frontal cortex in alcoholic liver cirrhosis. Hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 200$

**РИС. 2.**

Морфологические изменения мозга при алкогольном циррозе печени. **а** – альцгеймеровские астроциты II типа среди нейронов с признаками гиперхромии и перичеллюлярного отёка. Чечевицеобразное ядро. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$. **б** – дистрофические изменения и липофусциноз нейронов подкорковых ядер. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$. **в** – отёк и спонгиозные изменения в подкорковом белом веществе. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$. **г** – отёк цитоплазмы и ядерные изменения в клетках Пуркинью на границе зернистого слоя мозжечка. Окраска по Нисслю, увеличение $\times 400$. **д** – периваскулярный отёк, фиброз стенки мелкого сосуда в белом веществе. Окраска по Ван-Гизону, увеличение $\times 400$

FIG. 2.

Morphologic changes of the brain in alcoholic liver cirrhosis. **a** – Alzheimer astrocytes type 2 among neurons with the signs of swelling and hyperchromia in n. lentiformis. Hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 400$. **b** – dystrophic changes and lipofuscinosis in neurons in basal nuclei. Hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 400$. **v** – swelling and spongiform transformation in white matter. Hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 400$. **z** – cytoplasm swelling and nuclear changes in Purkinje cells on the border with granular layer in cerebellum. Nissl staining, magnification $\times 400$. **d** – perivascular swelling and fibrosis microvascular wall in subcortical white matter. Staining by Van Gieson, magnification $\times 400$

При микроскопическом исследовании кора больших полушарий в целом сохраняла послойное строение и радиальную исчерченность.

Во всех слоях наблюдались неспецифические дистрофические изменения нейронов по типу гидропической дистрофии, хроматолиза и сморщивания отдельных клеток. Это сопровождалось диффузной круглоклеточной воспалительной инфильтрацией и пролиферативными изменениями клеток макроглии, в т. ч. интенсивными проявлениями сателлитоза и нейронофагии (рис. 3, 4а). В результате на разных уровнях коры формировались мелкие очаги разрежения на ме-

сте отдельных нейронов или их групп. В подкорковом белом веществе при окраске на миелин наблюдались мелкие сливающиеся очажки облаковидной демиелинизации, нервные волокна в которых были в состоянии отёка и частичной деструкции (рис. 4б). При ИГХ-исследовании в этих зонах обращало на себя внимание значительное количество CD68⁺-клеток микроглии амёбоидного типа, которые формировали множественные узелковые скопления в белом веществе (рис. 4в, г). Во всех случаях в клетках микроглии отмечалась цитоплазматическая экспрессия вирусного белка HCV NS3 (рис. 4д).

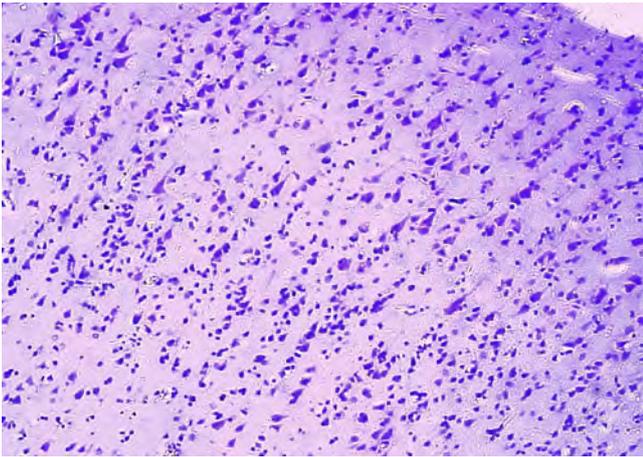


РИС. 3.

Круглоклеточная воспалительная инфильтрация в области коры лобной доли при циррозе в исходе хронической HCV-инфекции. Окраска по Ниссляу, увеличение $\times 200$

FIG. 3.

Round cell infiltration in frontal cortex in HCV-associated cirrhosis. Nissl staining, magnification $\times 200$

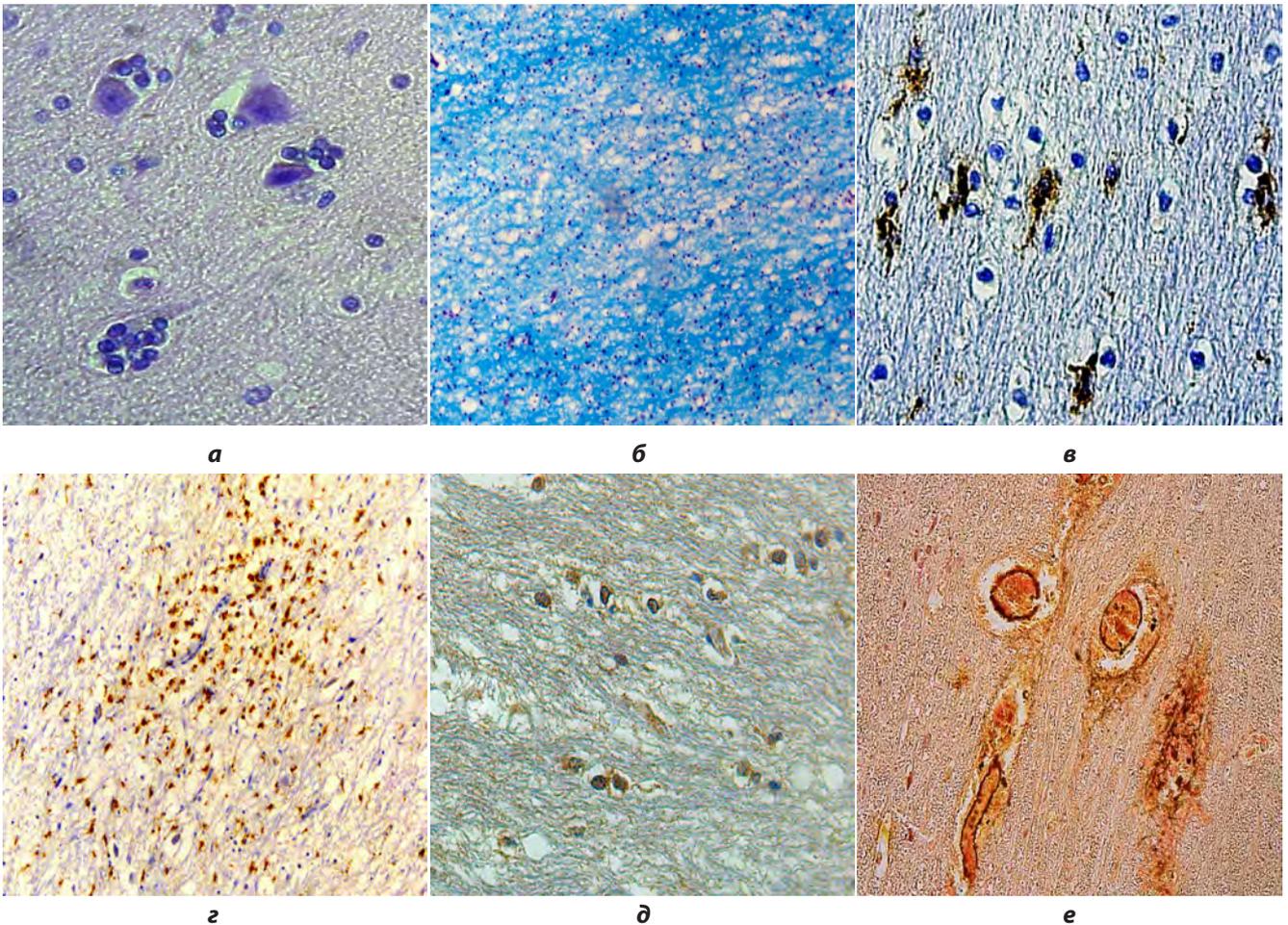


РИС. 4.

Морфологические изменения мозга при HCV-ассоциированном циррозе печени. **а** – нейрофагия в области коры лобной доли. Окраска по Ниссляу, увеличение $\times 400$. **б** – демиелинизация в глубоких слоях подкоркового белого вещества. Окраска по Клювер – Баррера, увеличение $\times 200$. **в** – амёбодные клетки микроглии в белом веществе мозга. ИГХ-реакция с антителами к CD68, увеличение $\times 1000$. **г** – микроглиальный узелок в подкорковом белом веществе. ИГХ-реакция с антителами к CD68, увеличение $\times 200$. **д** – HCV-позитивные клетки микроглии в подкорковом белом веществе. ИГХ-реакция с антителами к HCV NS3, увеличение $\times 400$. **е** – деструкция стенок мелких сосудов с развитием периваскулярных кровоизлияний в области ствола мозга. Окраска по Ван-Гизону, увеличение $\times 200$

FIG. 4.

Morphologic changes of the brain in HCV-associated liver cirrhosis. **a** – neuronophagia in frontal cortex. Nissl staining, magnification $\times 400$. **б** – demyelination in subcortical white matter. Klüver – Barrera staining, magnification $\times 200$. **в** – amoeboid microglia cells in white matter. ICH reaction with antibodies to CD68, magnification $\times 1000$. **г** – microglial nodule in subcortical white matter. ICH reaction with antibodies to CD68, magnification $\times 100$. **д** – HCV-positive microglial cells in subcortical white matter. ICH reaction with antibodies to HCV NS3, magnification $\times 400$; **е** – destruction of the walls of small vessel with perivascular microhemorrhages in brain stem. Van Gieson staining, magnification $\times 200$

В нейронах подкорковых ядер выявлялись неспецифические дистрофические изменения по типу гиперхроматоза и остроого набухания, а также сморщенные клетки в небольшом количестве. В мозжечке изменения обнаруживались преимущественно в нейронах ядер, где они имели сходный характер с таковыми в подкорковых ганглиях. При этом не было выявлено грубых изменений грушевидных нейронов и признаков бергмановского глиоза, более характерных для алкогольной энцефалопатии, болезни Вильсона – Коновалова и приобретённой гепатоцеребральной дегенерации [7, 16]. Изменения нейронов в области *ствола мозга* характеризовались признаками остроого набухания, гиперхромии и центрального хроматолиза. В ядрах ствола отмечалось выпадение отдельных нейронов и формирование глиальных узелков на месте погибших клеток. В ряде наблюдений в стволовых отделах отмечалась деструкция стенок мелких сосудов с развитием кольцевидных кровоизлияний (рис. 4е).

ОБСУЖДЕНИЕ

При микроскопическом исследовании головного мозга из обеих исследованных групп наблюдались изменения нейронов, клеток глии, мелких церебральных сосудов и нейропиля, что свидетельствовало о комплексном характере поражения вещества мозга при рассматриваемых заболеваниях [2, 5–7, 17]. Вместе с тем проведённое исследование показало, что наблюдаемые изменения обнаруживали определённые различия в зависимости от этиологии процесса. Изменения нейронов, наблюдавшиеся при алкогольном циррозе печени, имели более выраженный характер в области коры больших полушарий и подкорковых ядер и характеризовались признаками «хронического заболевания» по классификации Ниссля. Такие клетки имели сморщенный гиперхромный вид, отмечались отдельные клетки-тени. В части нейронов наблюдались признаками липофусциноза. Характерным признаком явились дистрофические изменения и выпадение грушевидных клеток коры мозжечка. Наблюдаемые изменения согласуются с известными данными о развитии церебральной атрофии (преимущественно в лобных долях) и структурных изменениях коры мозжечка при хронической алкогольной интоксикации [5–7].

В отличие от этого, при хронической HCV-инфекции преобладали признаки «тяжёлого заболевания нейронов» с гомогенизацией цитоплазмы, деформацией клеточных контуров, гиперхромией ядер и хроматолизом. Структурные изменения нейронов серого вещества больших полушарий в этой группе сопровождались интенсивными проявлениями сателлитоза, нейронофагии и круглоклеточной воспалительной инфильтрации.

Как при алкогольном, так и при вирусном циррозе в мозге выявлялась выраженная глиальная реакция, которая, однако, имела свои особенности в каждой из исследованных групп. Так, при алкогольном циррозе преобладали пролиферативные и дистрофические изменения астроцитов, в т. ч. появление множественных клеток АГ II, которые обнаруживались в области коры больших

полушарий, подкоркового белого вещества и базальных ядер. «Печёночная глия» является характерным морфологическим признаком ПЭ и представляет собой дегенеративно изменённые астроциты, которые являются единственными клетками, способными метаболизировать аммиак в мозге [2, 5, 6, 16]. В противоположность этому, при HCV-ассоциированном циррозе доминировали продуктивные изменения клеток микроглии (фагоцитарная трансформация, формирование узелков в белом веществе). Данные изменения соответствуют тканевой реакции по типу микроглиоза, развитие которого при хронической HCV-инфекции представляет собой морфологический эквивалент активации инфицированных вирусом гепатита С клеток микроглии. Последнее в свою очередь рассматривается как один из ведущих патогенетических факторов развития когнитивной дисфункции у инфицированных [8, 10–12, 15].

Изменения белого вещества в наблюдениях алкогольного цирроза сочетали в себе признаки очаговой дегенерации миелиновых волокон в сочетании со спонгиозом и персистирующим отёком периваскулярных пространств. По-видимому, в определённой степени этому способствовали альтеративные изменения и гибель астроцитов, обладающих опорной функцией, под воздействием этанола [5–7, 16]. В отличие от этого, в случаях HCV-инфекции проявления демиелинизации сопровождались выраженной круглоклеточной воспалительной инфильтрацией и микроглиозом [12, 15]. Это согласуется с данными литературы о развитии аутоиммунной демиелинизации у инфицированных вследствие повреждения и дисфункции ГЭБ. Повреждение миелиновых волокон в глубоких подкорковых отделах рассматривается как причина развития энцефалопатической симптоматики у инфицированных [10–11].

Изменения церебральных сосудов в обеих группах включали альтеративные и склеротические изменения эндотелия и структур стенки, что в наиболее выраженных случаях являлось причиной развития микрофокальных кровоизлияний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование показало, что в основе морфологической картины поражения головного мозга при алкогольном и HCV-ассоциированном циррозе печени лежат патологические изменения глио-ангио-нейронального комплекса, которые имели некоторые различия в зависимости от типа основного заболевания печени. Наиболее яркие из них касались проявлений глиальной реакции, которая является характерным морфологическим признаком ПЭ [2, 16, 17]. Показано, что при циррозе алкогольной этиологии в мозге преобладали продуктивные изменения астроцитов, включая появление множественных альцгеймеровских астроцитов II типа, а также спонгиозоформные изменения в сером и белом веществе. В отличие от этого, при циррозе в исходе HCV-инфекции отмечалась пролиферация клеток микроглии по типу микроглиоза в белом веществе мозга.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Association for the Study of Liver Diseases, European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol*. 2014; 60(2): 715-735. doi: 10.1016/j.jhep.2014.05.042
2. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, Dhiman RK, Montagnese S, Taylor-Robinson SD, et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatology*. 2020; 73(6): 1526-1547. doi: 10.1016/j.jhep.2020.07.013
3. Weissenborn K. Minimal/covert hepatic encephalopathy – impact of comorbid conditions. *J Clin Exp Hepatol*. 2019; 9(1): 109-111. doi: 10.1016/j.jceh.2018.08.010
4. Дамулин И.В. Минимальная печёночная энцефалопатия: современные клинические и патогенетические аспекты. *Терапевтический архив*. 2018; 90(2): 88-93. doi: 10.26442/terarkh201890289-93
5. Никифоров И.И., Ракитин М.М., Меркин А.Г., Аронов П.В., Костюк Г.П., Савельев Д.В. и др. Неврологические осложнения алкоголизма. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9(4): 95-100. doi: 10.14412/2074-2711-2017-4-95-100
6. Пауков В.С., Воронина Т.М., Кириллов Ю.А., Малышева Е.М. Структурно-функциональные основы алкогольной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018; 28(5): 7-17. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-5-7-17
7. Balzano T, Forteza J, Borreda I, Molina P, Giner J, Leone P, et al. Histological features of cerebellar neuropathology in patients with alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2018; 77(9): 837-845. doi: 10.1093/jnen/nly061
8. Wilkinson J, Radkowski M, Laskus T. Hepatitis C virus neuroinvasion: Identification of infected cells. *J Virol*. 2009; 83(3): 1312-1319. doi: 10.1128/JVI.01890-08
9. Ginhoux F, Lim S, Hoeffel G, Low D, Huber T. Origin and differentiation of microglia. *Front Cell Neurosci*. 2013; 7: 45. doi: 10.3389/fncel.2013.00045
10. Moretti R, Giuffrè M, Merli N, Caruso P, Di Bella S, Tiribelli C, et al. Hepatitis C virus-related central and peripheral nervous system disorders. *Brain Sci*. 2021; 11(12): 1569. doi: 10.3390/brainsci11121569
11. Yarlott L, Heald E, Forton D. Hepatitis C virus infection, and neurological and psychiatric disorders – a review. *J Adv Res*. 2017; 8(2): 139-148. doi: 10.1016/j.jare.2016.09.005
12. Pflugrad H, Meyer GJ, Dirks M, Raab P, Tryck AB, Goldbecker A, et al. Cerebral microglia activation in hepatitis C virus infection correlates to cognitive dysfunction. *J Viral Hepat*. 2016; 23(5): 348-357. doi: 10.1111/jvh.12496
13. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging. *Hepatology*. 1994; 19(6): 1513-1520.
14. Ishak A, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Guadat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995; 22(6): 696-699. doi: 10.1016/0168-8278(95)80226-6

15. Майбогин А.М., Недзьведь М.К. Микроглиоз в белом веществе головного мозга при хронической HCV-инфекции: морфологическое исследование. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019; 11(3): 49-56. doi: 10.22328/2077-9828-2019-11-3-49-56

16. Гулевская Т.С., Чайковская Р.П., Ануфриев П.Л. Патоморфология головного мозга при гепатолентикулярной дегенерации (болезни Вильсона – Коновалова). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020; 14(2): 50-61. doi: 10.25692/ACEN.2020.2.7

17. Claeys W, Van Hoecke L, Lefere S, Geerts A, Verhelst X, Van Vlierberghe H, et al. The neuroglivascular unit in hepatic encephalopathy. *JHEP Rep*. 2021; 3(5): 100352. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100352

REFERENCES

1. American Association for the Study of Liver Diseases, European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol*. 2014; 60(2): 715-735. doi: 10.1016/j.jhep.2014.05.042
2. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, Dhiman RK, Montagnese S, Taylor-Robinson SD, et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatology*. 2020; 73(6): 1526-1547. doi: 10.1016/j.jhep.2020.07.013
3. Weissenborn K. Minimal/covert hepatic encephalopathy – impact of comorbid conditions. *J Clin Exp Hepatol*. 2019; 9(1): 109-111. doi: 10.1016/j.jceh.2018.08.010
4. Damulin IV. Minimal hepatic encephalopathy: current clinical and pathogenetic aspects. *Terapevticheskii archiv*. 2018; 2: 88-93 (In Russ.). doi: 10.26442/terarkh201890289-93
5. Nikiforov II, Rakitin MM, Merkin AG, Aronov PV, Kostyuk GP, Savelyev DV, et al. Neurological complications of alcoholism. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017; 9(4): 95-100. (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2017-4-95-100
6. Paukov VS, Voronina TM, Kirillov YuA, Malysheva EM. Structural and functional fundamentals of alcoholic disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018; 28(5): 7-17. (In Russ.). doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-5-7-17
7. Balzano T, Forteza J, Borreda I, Molina P, Giner J, Leone P, et al. Histological features of cerebellar neuropathology in patients with alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2018; 77(9): 837-845. doi: 10.1093/jnen/nly061
8. Wilkinson J, Radkowski M, Laskus T. Hepatitis C virus neuroinvasion: Identification of infected cells. *J Virol*. 2009; 83(3): 1312-1319. doi: 10.1128/JVI.01890-08
9. Ginhoux F, Lim S, Hoeffel G, Low D, Huber T. Origin and differentiation of microglia. *Front Cell Neurosci*. 2013; 7: 45. doi: 10.3389/fncel.2013.00045
10. Moretti R, Giuffrè M, Merli N, Caruso P, Di Bella S, Tiribelli C, et al. Hepatitis C virus-related central and peripheral nervous system disorders. *Brain Sci*. 2021; 11(12): 1569. doi: 10.3390/brainsci11121569
11. Yarlott L, Heald E, Forton D. Hepatitis C virus infection, and neurological and psychiatric disorders – a review. *J Adv Res*. 2017; 8(2): 139-148. doi: 10.1016/j.jare.2016.09.005

12. Pflugrad H, Meyer GJ, Dirks M, Raab P, Tryc AB, Goldbecker A, et al. Cerebral microglia activation in hepatitis C virus infection correlates to cognitive dysfunction. *J Viral Hepat.* 2016; 23(5): 348-357. doi: 10.1111/jvh.12496
13. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging. *Hepatology.* 1994; 19(6): 1513-1520.
14. Ishak A, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol.* 1995; 22(6): 696-699. doi: 10.1016/0168-8278(95)80226-6
15. Maybogin AM, Nedzved MK. Microgliosis in white matter of the brain in chronic HCV-infection: Morphological study. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders.* 2019; 11(3): 49-56. (In Russ.). doi: 10.22328/2077-9828-2019-11-3-49-56
16. Gulevskaya TS, Chaykovskaya RP, Anufriev PL. Cerebral pathology in hepatolenticular degeneration (Wilson disease). *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2020; 14(2): 50-61. (In Russ.). doi: 10.25692/ACEN.2020.2.7
17. Claeyss W, Van Hoecke L, Lefere S, Geerts A, Verhelst X, Van Vlierbergh H, et al. The neuroglial vascular unit in hepatic encephalopathy. *JHEP Rep.* 2021; 3(5): 100352. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100352

Сведения об авторах

Майбогин Артемий Михайлович – врач-патологоанатом отдела патологической анатомии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, e-mail: uvb777@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1582-2106>

Недзьведь Михаил Константинович – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии, УО «Белорусский государственный медицинский университет», e-mail: bsmu@bsmu.by

Корнев Николай Владимирович – заместитель начальника по медицинской части, УЗ «Городское патологоанатомическое бюро»

Information about the authors

Artemij M. Maybogin – Pathologist at the Department of Pathology, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, e-mail: uvb777@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1582-2106>

Mikhail K. Nedzvedz – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Pathological Anatomy, Belarusian State Medical University, e-mail: bsmu@bsmu.by

Nikolay V. Kornev – Deputy Chief Medical Officer, City Clinical Pathological and Anatomical Bureau, Minsk, e-mail: gkpb@gkpbminsk.by