

УДК 616.36-007.17-007.7

КЛИНИЧЕСКАЯ МОРФОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ: ДИСПЛАЗИЯ, АПОПТОЗ, РЕГЕНЕРАЦИЯ

В. М. Цыркунов (tvm111@mail.ru), В. П. Андреев (vpandreev@mail.ru),
Н. И. Прокопчик (prokopni@mail.ru), Р. И. Кравчук (kravchuk@mail.ru)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Введение. Существующие критерии морфологических изменений в печени не содержат описания последствий персистенции HCV, характеризующих одновременно онкогенную эволюцию (дисплазия), гибель (апоптоз) и регенерацию (митоз, амитоз, полиплоидия, многоядерность) клеток печени.

Цель – представить морфологические изменения в печени пациентов с HCV-инфекцией и другими поражениями, характеризующие процесс дисплазии, апоптоз и регенерацию клеточного и внутриклеточного потенциала одновременно.

Материал и методы. Биоптат печени получали путем проведения аспирационной биопсии печени у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС), от которых получено письменное информированное согласие. Гистологические срезы окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, по Массону, на гемосидерин по Перлсу. Полутонкие срезы (толщиной 1 мкм) последовательно окрашивали азур II, основным фуксином. Микрофотографии получали с использованием цифровой видеокамеры (Leica FC 320, Германия). Электронно-микроскопические препараты изучали в электронном микроскопе JEM-1011 (JEOL, Япония) при увеличениях 10000-60000 при ускоряющем напряжении 80 кВ. Для получения снимков использовался комплекс из цифровой камеры Olympus MegaView III (Германия) и программы для обработки изображений iTEM (Olympus, Германия).

Результаты. Изменения в печени при ХГС одновременно характеризуются пойкилоцитозом, анизоцитозом, гиперхроматозом, аномалиями в митотическом клеточном цикле, ядерным полиморфизмом (многоформностью), наличием многоядерных гепатоцитов, часто гигантских с большим количеством (до 15) гиперхромных ядер, гигантоклеточных многоядерных симпластов, полиплоидией и значительными изменениями внутриклеточных органелл (ядер и митохондрий).

Выводы. При ХГС в печени одновременно реализуется программа неопластической эволюции, апоптоза и регенерации клеточного потенциала, механизмы, сроки запуска и реализации которой индивидуальны и требуют дальнейшего изучения.

CLINICAL MORPHOLOGY OF THE LIVER: DISPLASIA, APOPTOSIS, REGENERATION

V. M. Tsyrkunov, V. P. Andreev, N. I. Prokopchik, R. I. Kravchuk

Educational Institution "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

Background. The existing criteria of morphological changes in the liver do not contain descriptions of the consequences of HCV persistence, which simultaneously characterize oncogenic evolution (dysplasia), death (apoptosis) and regeneration (mitosis, amitosis, polyploidy, multinucleosis) of liver cells.

Objective – to present morphological changes in the liver of patients with HCV infection and other lesions that simultaneously characterize the process of dysplasia, apoptosis and regeneration of cellular and extracellular potential.

Material and methods. Liver biopsy samples were obtained by performing a liver aspiration biopsy in patients with chronic hepatitis C (CHC), whose written informed consent had been obtained. Histological sections were stained with hematoxylin and eosin, picrofuxin according to Van Gieson and Masson, for hemosiderin by Perls' method. Semithin sections (1 mm thick) were successively stained with azure II, the main magenta. Micrographs were obtained using a digital video camera (Leica FC 320, Germany). Electron microscopic preparations were studied in an electron microscope JEM-1011 (JEOL, Japan) at magnifications of 10,000-60,000 with an accelerating voltage of 80 kV. To take pictures, we used an Olympus Mega View III digital camera (Germany) and iTEM image processing software (Olympus, Germany).

Results. Changes in the liver during CHC are simultaneously characterized by poikilocytosis, anisocytosis, hyperchromatosis, anomalies in the mitotic cell cycle, nuclear polymorphism (multiformity), the presence of multinuclear hepatocytes – often gigantic with a large number (up to 15) of hyperchromic nuclei and giant cell multinuclear symplasts, polyploidy and significant changes in intracellular organelles (nuclei and mitochondria).

Conclusions. In CHC, the liver simultaneously realizes a program of neoplastic evolution, apoptosis and regeneration of the cellular potential, which mechanisms, launch and implementation time is individual and requires further study.

Keywords: liver, morphology, dysplasia, apoptosis, regeneration

Введение

Эволюция хронических поражений печени вирусной этиологии, к которым относится HCV-инфекция, спустя 20-30 лет заканчивается фиброгенной (цирроз печени) и/или онкогенной трансформацией (рак печени) [6, 27, 32]. Диагностика цирроза и рака печени вирусного происхождения, к сожалению, у большинства пациентов происходит на поздних стадиях, когда методы инструментальной визуализации выявляют признаки портальной гипертензии или очагового поражения печени [18, 22, 28]. К сожалению, заключения по биопсиям печени, основанные на результатах классической световой микроскопии, имеют ряд недостатков и обусловлены не только квалификацией морфолога-гепатолога, но и ограниченными возможностями метода в выявлении изменений на клеточном и субклеточном уровнях [8, 31]. Существующие морфологические критерии оценки активности и стадии фиброза не содержат описания последствий интервенции и персистенции HCV, которые отражаются на фундаментальных процессах жизнедеятельности ткани печени, в том числе на старении клеток (дистрофия, дисплазия), их гибели (апоптоз, некроз) и регенерации (митоз, amitoz, полиплоидия, многоядерность) [1, 7, 12, 14].

Дисплазия (dysplasia, от греч. dysplaseo; dys – нарушение, plaseo – образую) в дословном понимании – это нарушение формирования. К дисплазиям относят патологию развития различных клеток, тканей, органов с изменением их размеров, формы, гистологического строения, что приводит к нарушению их функций. На клеточном уровне дисплазия представляет собой аномалии формирования цитоплазмы, ядра, митохондрий и/или других внутриклеточных структур, изменения в митотической активности клеток, изменения размера и формы клеток [1, 18, 21].

Метаплазия – замещение одного типа дифференцированных клеточных элементов другим в пределах одного зародышевого листка (или гистиотипа) вследствие хронического воспаления, нарушений питания, баланса гормонов и других факторов. Дисплазия и метаплазия нередко ассоциированы с формированием онкологического процесса и характеризуются появлением клеток, имеющих внешние характеристики злокачественных новообразований. Дисплазия может быть промежуточной стадией формирования опухоли. Установлено, что дисплазия гепатоцитов выявлена в 65% случаев при наличии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и лишь в 20% – при её отсутствии [18, 28].

Анаплазия (катаплазия) (ana – обратное, противоположное, kata – вниз + греч. plasis – формирование) – стойкая дедифференцировка клеток злокачественной опухоли с изменением

их структуры и биологических свойств, делающая их похожими, но принципиально различающимися, на недифференцированные, сходные с эмбриональными, ткани.

Гиперплазия – увеличение количества структурных элементов тканей вследствие их избыточного новообразования, происходящего путем амитотического (прямого) и митотического (непрямого) деления. При гиперплазии происходит увеличение количества и размеров цитоплазматических компонентов клетки, в частности рибосом, эндоплазматического ретикулума, митохондрий, миофиламентов [22].

Определяющим критерием степени дисплазии является степень выраженности нарушений клеточной дифференцировки, но не достигающая уровня малигнизации. В динамике дисплазия может регрессировать, носить стабильный характер или прогрессировать. Скорость морфологических проявлений дисплазии эпителия в значительной мере зависит от степени выраженности и длительности ее существования. Последовательные стадии изменения тканей в процессе канцерогенеза выглядят следующим образом:

- нарушение регенераторного процесса в виде неравномерной диффузной гиперплазии;
- очаговые пролифераты клеток, включающие патологическую регенерацию и метаплазию;
- доброкачественная опухоль;
- дисплазия I степени, или слабая (малая, Д I);
- дисплазия II степени, или умеренная (средняя, Д II);
- дисплазия III степени, или выраженная (тяжёлая, Д III).
- неинвазивный рак;
- инвазивный рак [8, 27].

При развитии опухоли любое представленное звено может выпадать. Слабая степень дисплазии практически не имеет отношения к раку, а обратное развитие слабой и умеренной дисплазии наблюдается повсеместно. Чем более выражена дисплазия, тем меньше вероятность обратного ее развития. Вероятность трансформации дисплазии в рак (cancer in situ) возрастает по мере усиления ее выраженности [15, 19].

По мере увеличения степени дисплазии происходит нарастание полиморфизма и гиперхромии ядер, увеличение пролиферации клеток, уменьшение продолжительности их жизни (апоптоз), что ведёт к быстрому сокращению клеточной популяции и изменению гистоархитектоники. Демонстративный пример развития дисплазии – патоморфологический процесс, развивающийся при хроническом гепатите С (ХГС), при котором апоптоз является характерным фрагментом процесса дисплазии [4, 5, 9, 17, 29].

Цель исследования – представить морфологические изменения в печени пациентов

с ХГС и другими поражениями, характеризующие процесс дисплазии, апоптоз и регенерацию клеточного и внутриклеточного потенциала одновременно.

Материалы и методы

Биоптат печени получали путем проведения аспирационной биопсии печени у пациентов с ХГС (anti-HCV+, РНК HCV+), у которых получено письменное информированное согласие. Биоптат печени фиксировался в 10% нейтральном растворе формальдегида, а после проводки в спиртах восходящей концентрации кусочки заливались в парафин. Гистосрезы окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, по Массону, а также на гемосидерин по Перлсу.

Для световой микроскопии полутонких срезов фрагмент биоптата печени размером 0,5×2 мм фиксировали методом двойной фиксации: вначале – по методике Sato Taizan [25]; затем образцы ткани в течение 1 часа дополнительно фиксировали в 1% осмиевом фиксаторе, приготовленном на 0,1 М фосфатном буфере Зёренсена рН 7,4. Для лучшего выявления внутриклеточных структур и межклеточного вещества на полутонких срезах в 1% четырехокиси осмия добавляли дихромат калия (K₂Cr₂O₇) или кристаллы хромового ангидрида (1 мг/мл). После дегидратации образцов в серии спиртовых растворов возрастающей концентрации и ацетоне они помещались в преполимеризованную смесь бутилового метакрилата и стирола, полимеризовались при 550С. Полутонкие срезы (толщиной 1 мкм) последовательно окрашивали азуром

II, основным фуксином. Микрофотографии получали с использованием цифровой видеокамеры (Leica FC 320, Германия).

Электронно-микроскопическое изучение проводили в образцах биоптатов печени размером 0,5×1,0 мм, фиксированных 1% раствором четырехокси осмия на 0,1 М буфере Миллонига, рН 7,4, при +40С в течение двух часов [11]. После дегидратации в спиртах восходящей концентрации и ацетоне образцы заливали в аралдит [20, 33]. Из полученных блоков на ультрамикротоме Leica EM VC7 (Германия) готовили полутонкие срезы (400 нм) и окрашивали метиленовым синим. Препараты просматривали в световом микроскопе и выбирали однотипный участок для дальнейшего изучения ультраструктурных изменений. Ультратонкие срезы (35 нм) контрастировали 2% раствором уранилацетата на 50% метаноле [10] и цитратом свинца по E.S. Reynolds [24]. Электронно-микроскопические препараты изучали в электронном микроскопе JEM-1011 (JEOL, Япония) при увеличениях 10000-60000 при ускоряющем напряжении 80 кВт. Для получения снимков использовался комплекс из цифровой камеры OlympusMegaView III (Германия) и программы для обработки изображений iTEM (Olympus, Германия).

Результаты и обсуждение

При крупноклеточной дисплазии гепатоциты содержали одно или два полиморфных ядра с крупными ядрышками. Ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО) не отличалось (или мало отличалось) от нормы (рис. 1, 2).

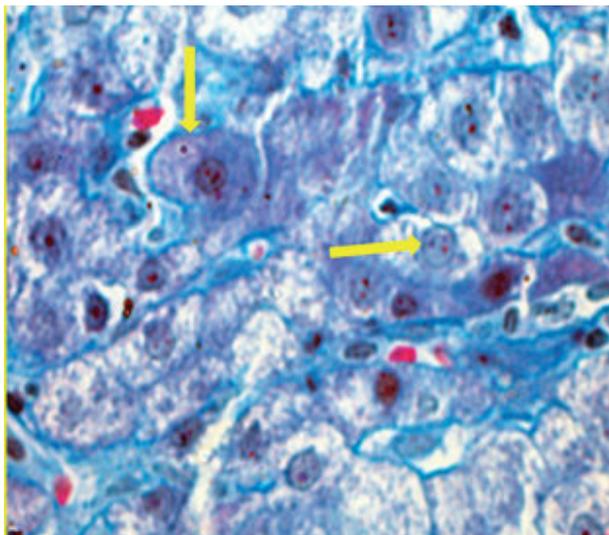


Рисунок 1. – Гипертрофия гепатоцита (левая стрелка), гиперплазия и гипертрофия ядрышек (правая стрелка) гепатоцитов. Окр. По Массону. Ув. ×400. Полутонкий срез

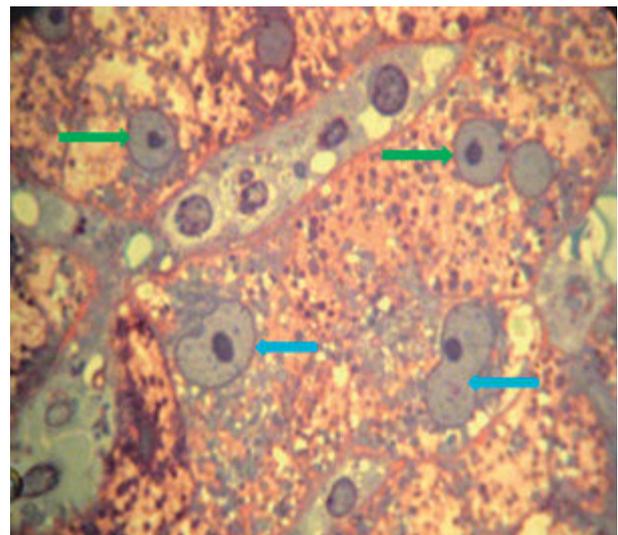


Рисунок 2. – Полиморфизм ядер в симпласте (зеленые стрелки – норма, голубые – атипичные) Ув. ×1000. Полутонкий срез

При мелкоклеточной дисплазии показатель ЯЦО был значительно выше, ядра были одиночными, гиперхромными и относительно мноморфными (рис. 3). Проллиферативные потенции диспластических клеток были повышены незначительно, в отличие от более высоких показателей апоптоза (рис. 4). При ХГС одновременно присутствуют факторы, индуцирующие и ингибирующие апоптоз, так как HCV «невыгодна» тотальная гибель гепатоцитов и других клеток-мишеней [32].

Результаты исследований установили наличие при ХГС четырех основных патоморфологических признаков дисплазии: ойкилоцитоза (изменение формы клеток), анизоцитоза (изменение размеров клеток), гиперхроматоза и аномалии в митотическом клеточном цикле (рис. 3, 5, 6, 8).

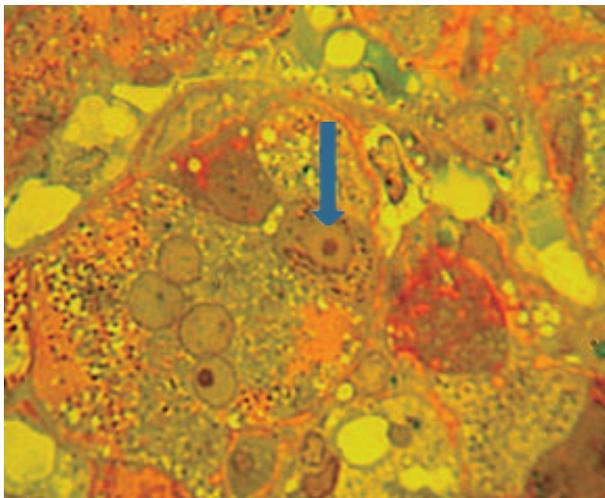


Рисунок 3. – Группа пойкилоцитозных гепатоцитов: цитоплазма крупного четырехъядерного гепатоцита граничит с маленьким гепатоцитом (стрелка) с высоким ЯЦО (мелкоклеточная дисплазия), в цитоплазме которого видны многочисленные митохондрии. Ув. $\times 1000$. Полутонкий срез

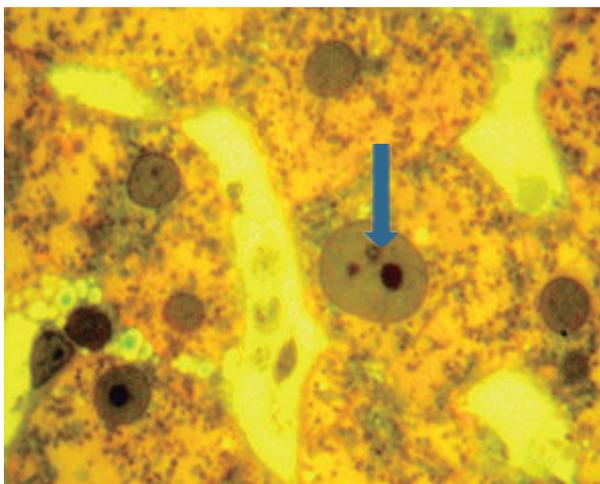


Рисунок 4. – Эксцентрично расположенное полиплоидное ядро гепатоцита (стрелка). Ув. $\times 1000$. Полутонкий срез

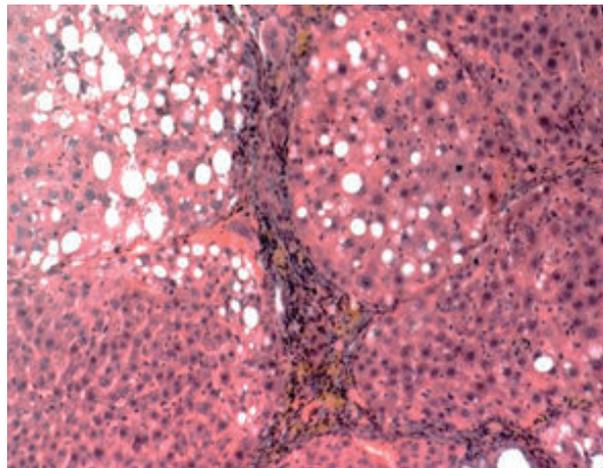


Рисунок 5. – Анизоцитоз и пойкилоцитоз гепатоцитов. Гиперхромия ядер гепатоцитов. Жировая дистрофия гепатоцитов. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

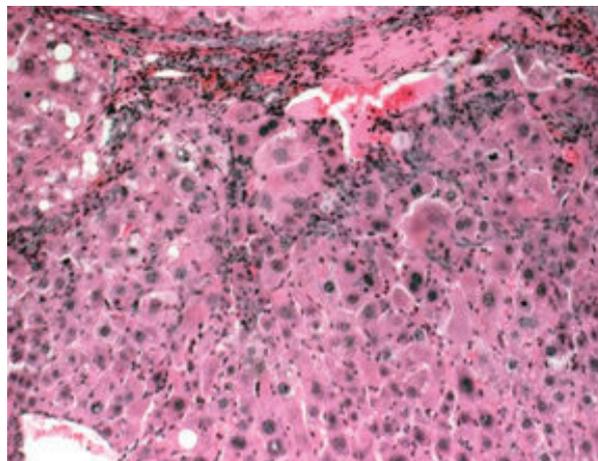


Рисунок 6. – Анизоцитоз и пойкилоцитоз гепатоцитов. Гиперхромия ядер гепатоцитов. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

Исследования, показали, что при ХГС дисплазия гепатоцитов проявлялась изменением их размеров в сторону увеличения или уменьшения, изменением полигональной формы, ядерным полиморфизмом (многоформностью) и наличием многоядерных клеток, часто гигантских с большим количеством (до 15) ядер (рис. 7, 9, 10).

Выявленные нами морфологические признаки дисплазии при ХГС характеризовались:

- наличием в паренхиме мелких и крупных клеток (нередко причудливой формы), отличающихся по форме от нормальных гепатоцитов (рис. 11, 12);

- полиморфизмом и тенденцией к увеличению диаметра ядер гепатоцитов (рис. 17, 18);

- наличием многоядерных гепатоцитов с гиперхромными ядрами и появлением гигантоклеточных многоядерных симпластов (рис. 13).

При этом отмечен сдвиг диаметров ядер гепатоцитов в сторону их укрупнения, что косвенно

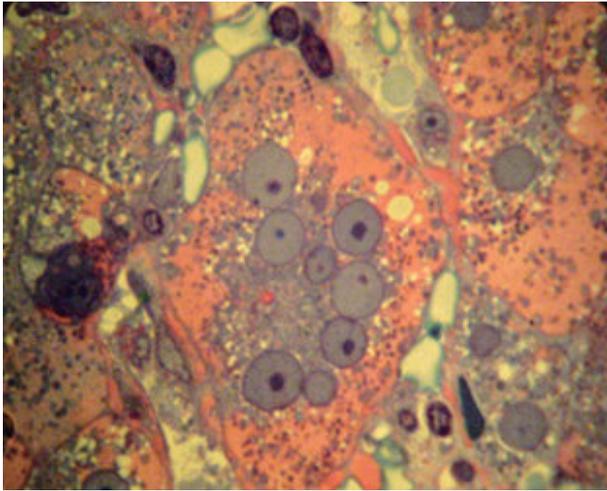


Рисунок 7. – Гигантский многоядерный гепатоцит, возникший в очаге розеткообразующих гепатоцитов вследствие слияния базолатеральных мембран. Ув. $\times 1000$. Полутонкий срез

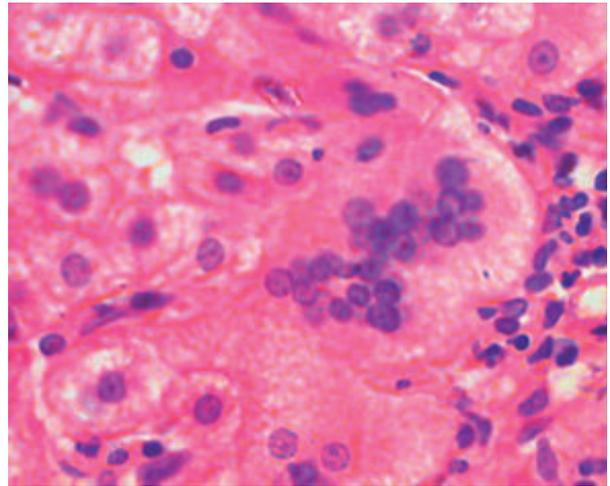


Рисунок 10. – Многоядерный гепатоцит. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

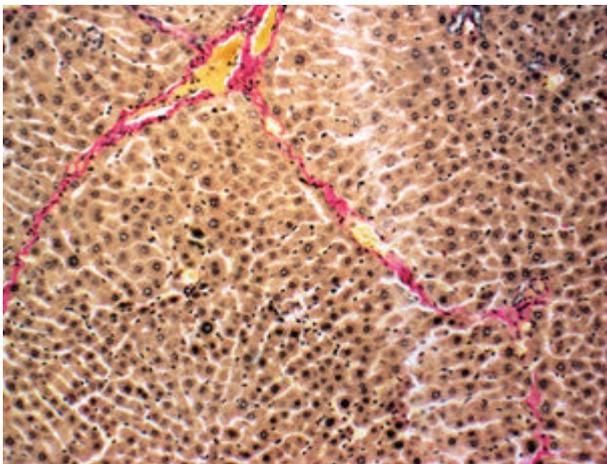


Рисунок 8. – Анизоцитоз и пойкилоцитоз гепатоцитов. Очаговая гипертрофия и гиперхромия ядер. Окр.: пикрофуксином по Ван-Гизону. Ув. $\times 200$

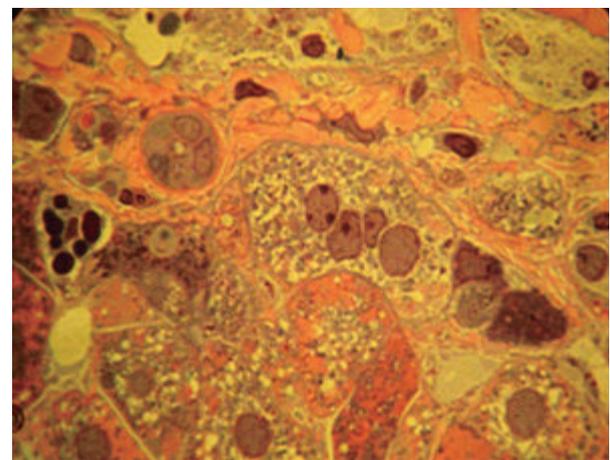


Рисунок 11. – Четырехъядерный гепатоцит в области склерозированного портального тракта. В левом нижнем углу виден кластер гепатоцитов, образующих структуру розетки. Ув. $\times 1000$. Полутонкий срез

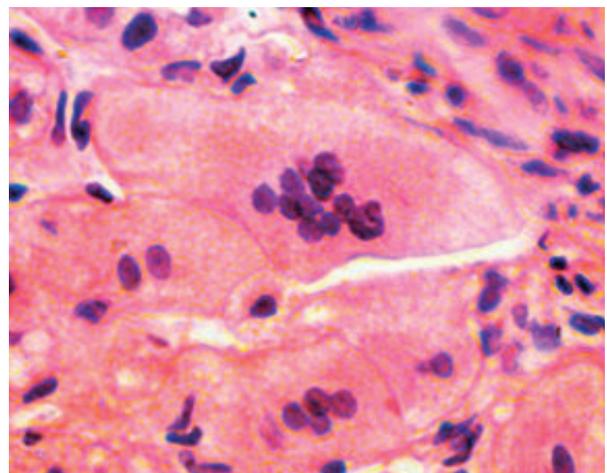


Рисунок 9. – Многоядерный гепатоцит. Окр. гематоксилином и эозином. Ув. $\times 800$

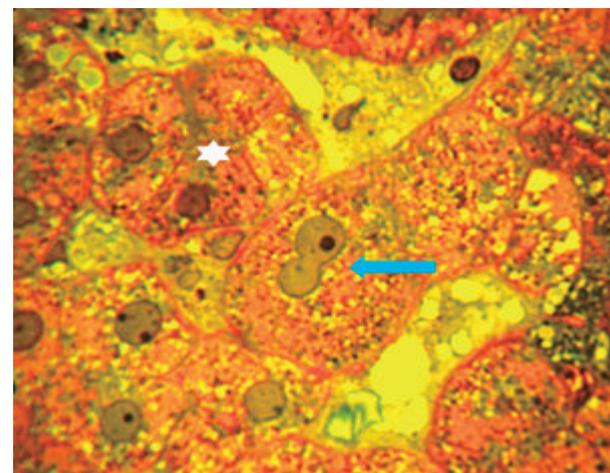


Рисунок 12. – Розетка из гепатоцитов (звездочка), асинхронно делящееся полиплоидное ядро гепатоцита (стрелка). Ув. $\times 1000$. Полутонкий срез

свидетельствовало об увеличении их плоидности, т.е. увеличении числа хромосом (рис. 14).

Признаки дисплазии гепатоцитов наблюдались по всей паренхиме биоптата, но их максимальная выраженность выявлена в перипортальных зонах и вокруг фиброзных септ (рис. 13).

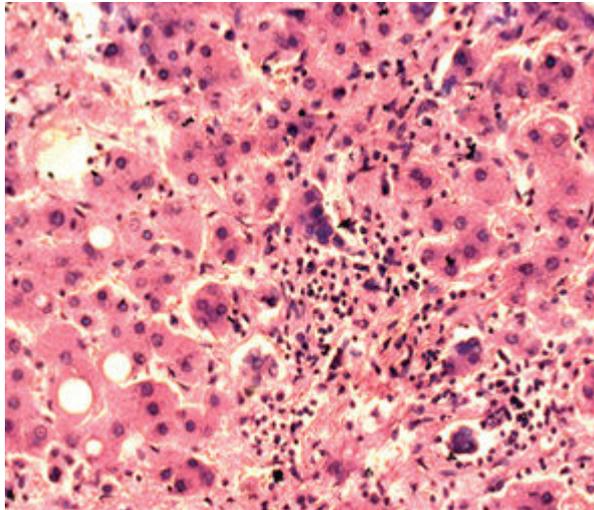


Рисунок 13. – Патологическая регенерация гепатоцитов с образованием многоядерных симпластов в перипортальной зоне (стрелка). Окр.: гематоксилином и эозином. Ув. ×400

По данным литературы, при хронической ВГС-инфекции наблюдается усиление регенераторной активности печеночных клеток, что проявлялось достоверным повышением уровня полиплоидных и двуядерных гепатоцитов (рис. 14) [29].

Основная часть гепатоцитов, претерпевающих вакуольную (гидропическую) дистрофию, также находилась на границе с очагами фиброзной ткани (рис. 18). Известно, что в таких участках печеночной дольки гепатоциты испытывают дефицит в притоке веществ и получении информации [8, 21], что и является не только причиной дистрофии, заканчивающейся гибелью гепатоцитов, но и их слиянием с образованием многоядерных клеток или гигантских симпластов, которые затем также разрушаются (рис. 13).

Диспластические процессы, происходящие в гепатоцитах, приводили к нарушению архитектоники внутриклеточных органелл, в первую очередь изменению ядер и митохондрий. В норме в центральной части гепатоцита находится округлой формы ядро, диаметром 8-15 мкм, содержащее 1-2 ядрышка. С возрастом количество ядер в гепатоците может увеличиваться.

В начале каспазной атаки на содержимое гепатоцитов возникают изменения ядер с конденсацией хроматина, образующего полные или неполные кольца у внутренней поверхности ядерных мембран. Мишенями каспаз в ядре служат ламины, поли-АДФ-рибозилполимераза,

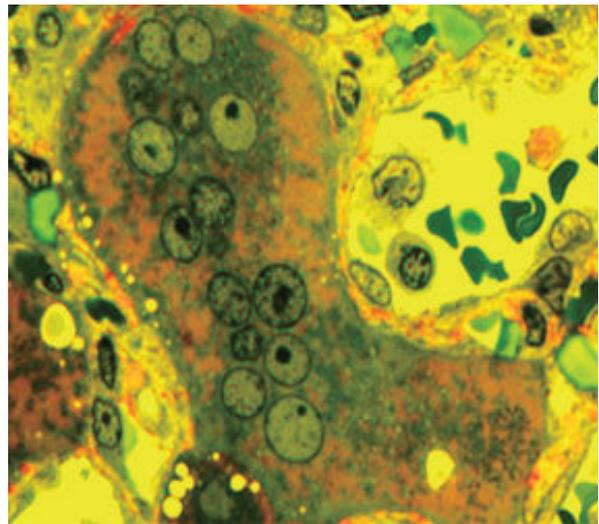


Рисунок 14. – Многоядерные гепатоциты. Ув. ×1000. Полутолстый срез

белок ретинобластомы, ДНК-зависимая протеинкиназа и ряд других белков. В это же время происходит фрагментация ДНК. Митохондрии и цитоплазматический ретикулум образуют агрегаты, в которых сами остаются интактными. В последующем происходит фрагментация ядер и цитоплазмы, ретракция клеток и формирование структур, содержащих по-прежнему интактные органеллы. Протеолиз гельзолина, фодрина и актина приводит к перестройке цитоскелета, к блеббингу (образованию характерных выпячиваний плазматической мембраны, быстрому фагоцитированию апоптотических клеток макрофагами с последующим фиброгенезом, приводящим к циррозу печени. Клетки распадаются на мелкие апоптотические тельца, которые быстро фагоцитируются макрофагами и соседними клетками того же вида (своеобразный каннибализм) [5, 14, 19, 30, 32].

Особую форму ядерной патологии представляет патология митоза, возникающая после воздействия экстремальных для клетки факторов: окислительных стрессов, гипоксии, вирусных белков и продуктов вирусных генов, токсинов, митотических ядов и других факторов. В результате неравномерного распределения хромосом возникают анеуплоидные клетки с меньшим (гипоплоидные) или большим (гиперплоидные) набором хромосом. В результате инфицирования клеток деление ядра не сопровождается делением цитоплазмы (цитокinesis), что приводит к появлению полиплоидных гепатоцитов (рис. 14). Полиплоидия возникает и при слиянии контактирующих клеток с образованием симпласта (рис. 13). Значительное увеличение патологических митозов происходит в малигнизированной ткани.

Существуют разные мнения о значении полиплоидии. Ряд авторов считают, что полиплоидия защищает гепатоциты от повреждения генов пу-

тем увеличения количества их копий, поскольку в этом органе происходит обезвреживание токсических веществ. Другие полагают, что полиплоидия является экономичным решением проблем пролиферации в тот период, когда орган функционирует на пределе своих возможностей, избегая энергоемкого процесса деления клеток. Третьи отмечают, что полиплоидия может изменить профиль экспрессии определенных генов. Установлена связь между увеличением копий

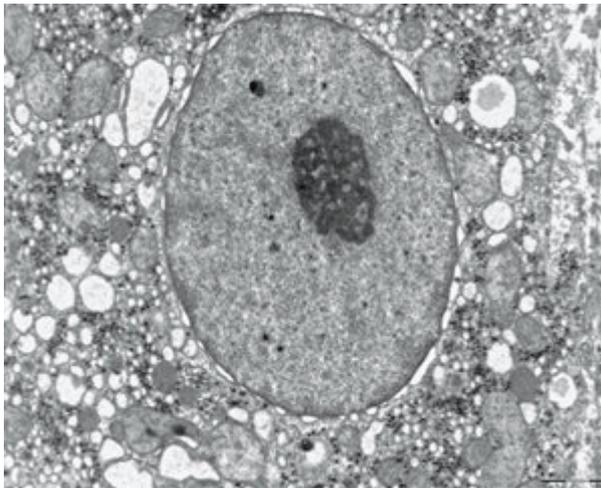


Рисунок 15. – Увеличение перинуклеарного пространства ядра гепатоцита при ХГС. В околоядерной зоне находятся многочисленные мелкие, средние и крупные вакуоли эндоплазматической сети

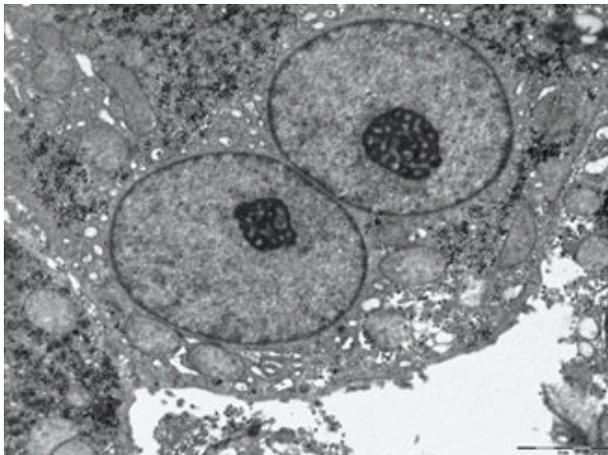


Рисунок 16. – Полиплоидный гепатоцит, два ядра которого расположены на периферии цитоплазмы, претерпевшей парциальный некроз

генома и возрастом метаболитической пластичности, способствующей выживанию клеток гепатоцитов и регенерации тканей в стрессовых условиях [2, 3].

В последние годы уточняется роль клеточных и молекулярных механизмов полиплоидии и главного индуктора бинуклеации (двухядерности), в качестве которого выступает цитокин TGF-beta1, участвующий в раннем развитии печени. В эксперименте доказано, что ингибирование передачи сигналов TGF-beta1 у здоро-

вых мышей вызывало значительное снижение скорости бинуклеации гепатоцитов, не влияя на клеточную пролиферацию. Авторы считают, что индуцированное TGF-beta1 бинуклеирование гепатоцитов является следствием нарушения цитокинеза (деления цитоплазмы, наступающего после деления ядра), оцениваемого с помощью видеомикроскопии, и связано с делокализацией регулятора цитокинеза RhoA-GTPase из средней части делящихся клеток [13].

Более информативными были электронограммы, на которых отчетливо визуализирова-

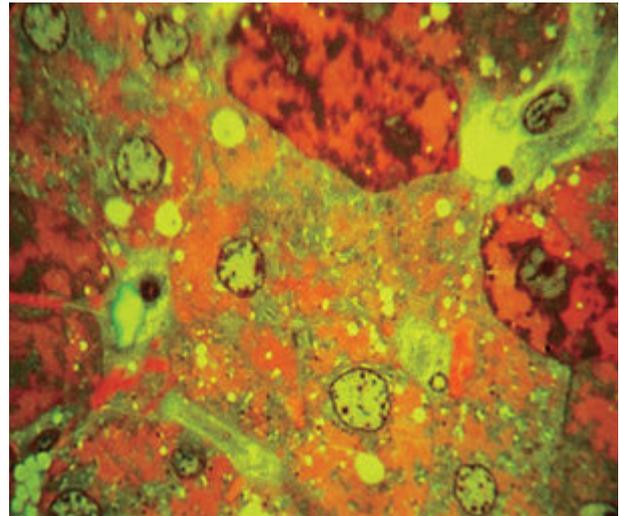


Рисунок 17. – Признаки дисплазии гепатоцитов: в центре гепатоцит со светлой цитоплазмой (отсутствие гликогена) и «пустыми» ядрами. Ув. x 1000

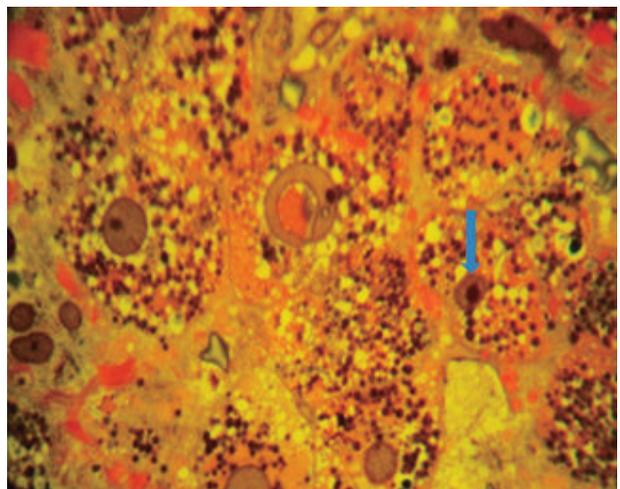


Рисунок 18. – Группа гепатоцитов в состоянии вакуолярной дистрофии. У гепатоцита (в центре) подковообразное ядро; у гепатоцита справа (стрелка) маленькое ядро с непропорционально большим ядрышком. Ув. x1000. Полутонкий срез

лись изменения ядер клеток печени (рис. 19).

Значительные изменения происходили в митохондриях гепатоцитов (рис. 20-22).

Фокальная нодулярная гиперплазия печени (НГП, очаговая узловатая гиперплазия, очаговый

цирроз) представляет доброкачественное новообразование, выявляемое в любом возрасте без гендерных различий. НГП макроскопически выглядит в виде плотного узловатого образования серо-коричневого цвета, четко отграниченного от окружающих тканей, размерами от 1 до 25 см в диаметре. Микроскопически представлено разными по величине зрелыми гепатоцитами с эозинофильной цитоплазмой, образующими узлы разных размеров и форм, окруженные широкими фиброзными прослойками (рис. 23).

Выделяют классический (80% случаев) и неклассический типы НГП. Классический тип представлен 3 диагностическими признаками: аномальная структура дольки, извилистые толстостенные сосуды и гиперплазия желчных протоков. В 60% выявляется центральный рубец с измененными сосудами разного калибра. При неклассическом типе, как правило, выявляется гиперплазия протоков, а один из оставшихся признаков – измененные сосуды или аномальная узловатая архитектура, могут отсутствовать. Неклассический тип подразделяют на 3 подтипа:

аденоматозный гиперпластический, телеангиэктатический и НГП с клеточной атипией.

Морфологическая верификация НГП проводится по наличию «больших» (толстостенные сосуды, фиброзная прослойка, пролиферирующие протоки, узловый вид опухоли) и «малых» (перисинусоидальный фиброз и синусоидальная дилатация) критериев. Диагноз достоверен при наличии трех больших критериев, вероятный – при двух больших и 1-2 малых.

Дифференциальная диагностика НГП проводится с крупноузловым циррозом (рис. 25), другими доброкачественными (рис. 26, 27), злокачественными образованиями (рис. 28, 29) печени и с регенеративной гиперплазией при системных заболеваниях соединительной ткани.

НГП может сочетаться с гемангиомой печени (рис. 26) и полями пролиферирующих желчных ходов, что позволяет ряду авторов трактовать эти изменения как гамартому. Правильно сформированные портальные прослойки с сосудами, пролиферирующими желчными протоками и лимфоплазматическими инфильтратами слу-

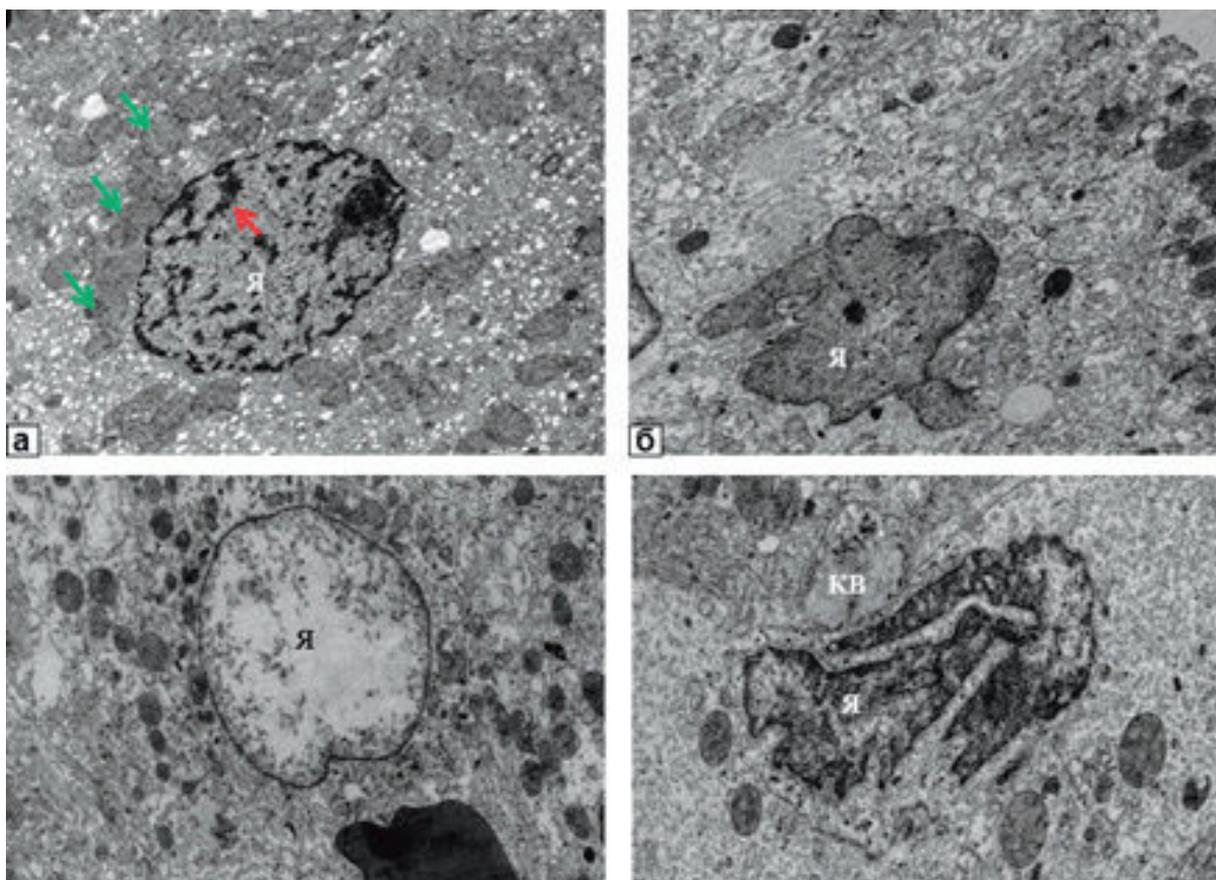


Рисунок 19. – Преапоптотные состояния ядер клеток печени пациентов с ХГС а – крупногранулярный гетерохроматин (красная стрелка) в кариоплазме ядра гепатоцита, многочисленные инвагинации ядерной оболочки, ядрышко, содержащее преимущественно фибриллярный компонент; околоядерная локализация митохондрий (зеленые клетки). Увел. 10 000. б – кариорексис (распад) ядра гепатоцита, частичный цитоллиз. Увел. 12 000. в – резкое просветление кариоплазмы – «ядро-призрак» (соответствует ядру-тени на микроскопическом уровне). Увел. 10 000. г – апоптоз (фрагментация) ядра клетки Купфера. Увел. 15 000. Электронограммы

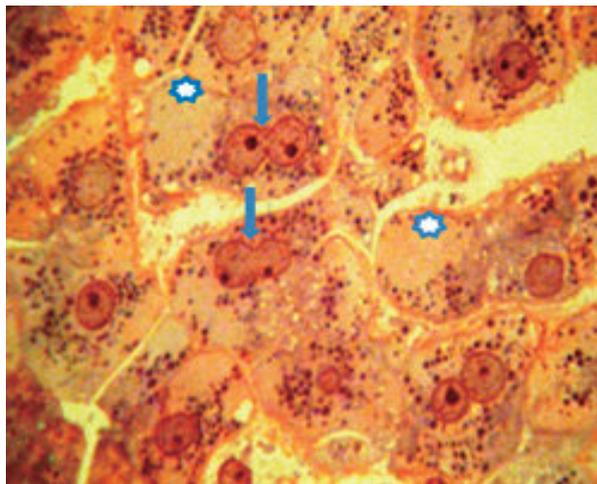


Рисунок 20. – Группа гепатоцитов в паренхиме печёночной дольки между портальным трактом и центральной веней. Звёздочки – участки парциального отсутствия митохондрий в цитоплазме гепатоцитов. Стрелки – клетки с амитотически делящимися ядрами. Увеличение: объектив 100, окуляр 10

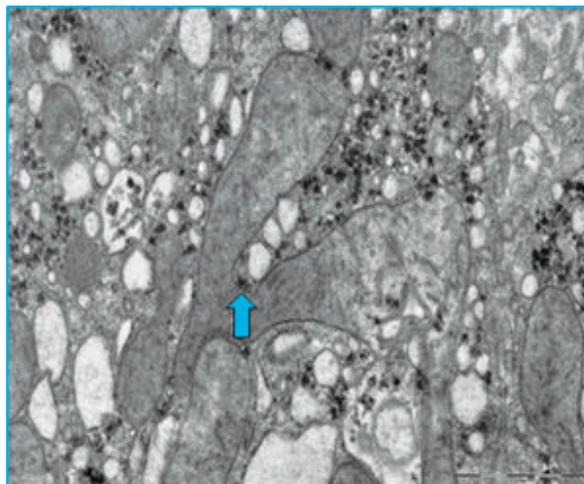


Рисунок 21. – Разветвленная митохондрия гепатоцита – результат несбалансированного слияния митохондрий (элонгированные, удлинённые, причудливые формы). Увел. 20 000. Электронограмма

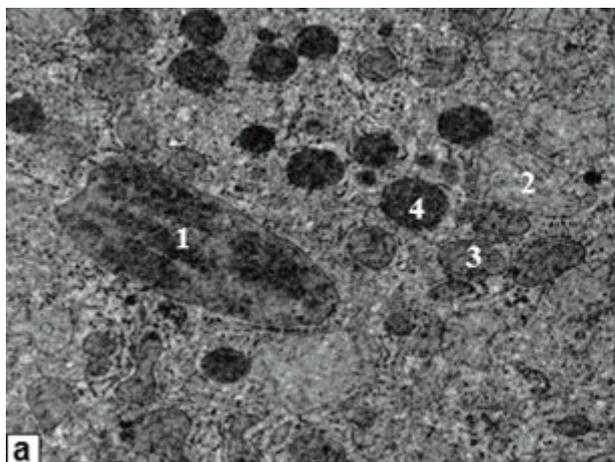


Рисунок 22. – Атипичные мегамитохондрии в печени пациентов с ХГС+ВИЧ-инфекцией а – гетерогенность митохондрий в пределах одного гепатоцита: 1– атипичная мегамитохондрия, увеличение размеров которой сопровождается агрегацией крист; 2 – набухшая митохондрия, содержащая резко просветленный матрикс, редуцированные и укороченные кристы; 3 – митохондрия промежуточного типа; 4 – конденсированная митохондрия. Увел. 20 000. б – атипичная мегамитохондрия, образованная в результате слияния двух органелл. Увел. 20 000. Электронограммы

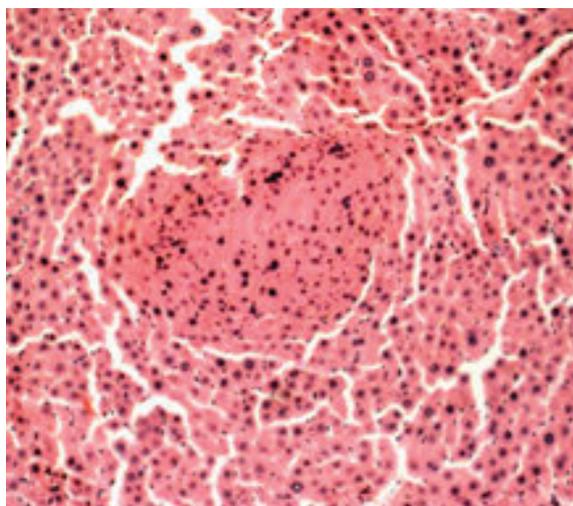


Рисунок 23. – Очаговая узловатая гиперплазия с дисплазией гепатоцитов в узле-регенерате при циррозе печени. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув. ×200

жат основными дифференциально-диагностическими признаками, отличающими этот процесс от печеночно-клеточной аденомы.

Компенсаторная долевая гиперплазия – процесс, возникающий в части или целой доле печени при атрофии значительного ее участка, при любых поражениях, приводящих к массивному некрозу паренхимы печени (при циррозе, синдроме Бадда-Киари, тромбозе отдельных ветвей портальной вены). Гиперплазия ткани печени может симулировать опухоль и привести к диагностическим ошибкам.

Дифференцировать этот процесс следует от печеночно-клеточной аденомы и высокодифференцированного печеночно-клеточного рака на основании тех же признаков, которые используют при дифференциальной диагностике очаговой узловой гиперплазии (рис. 24, 25).

Пурпурная печень (пелиоз) редко, чаще слу-

чайно выявляется при аутопсии, характеризуется наличием в ткани печени множественных полостей, лишенных эндотелиальной выстилки и заполненных кровью.

Гетеротопия печени, отнесенная к опухолепо-

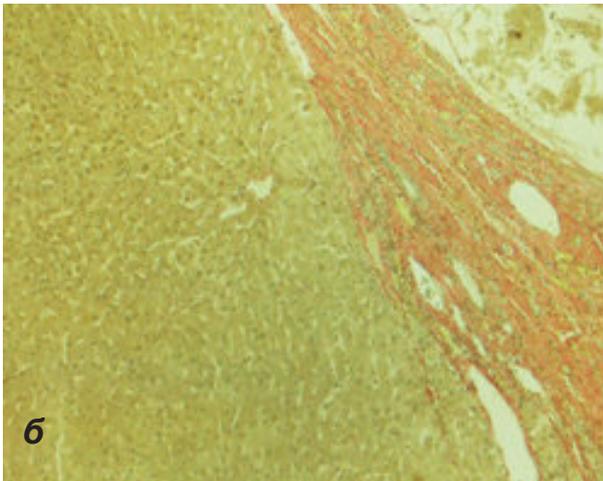
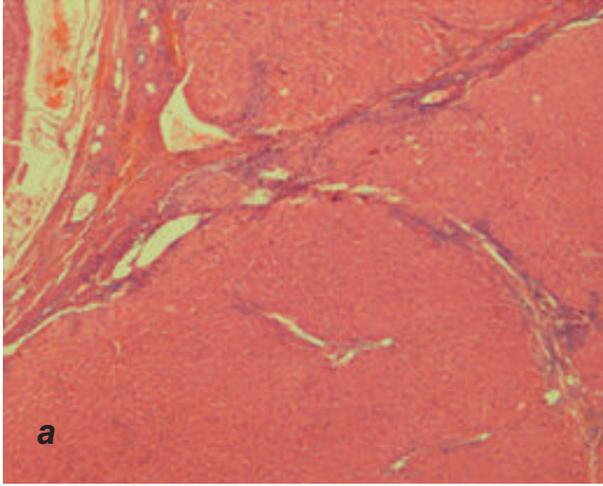


Рисунок 24. – Фокальная НГП печени: узлы разного размера и неправильного строения, представленные зрелыми гепатоцитами и окруженные соединительной тканью. Окр.: гематоксилином и эозином (а). Ув. $\times 50$; пикрофуксином по Ван-Гизону (б). Ув. $\times 100$

добным процессам, встречается редко. На фоне гетеротопий могут развиваться истинные злокачественные опухоли и другие очаговые поражения: множественные рассеянные очаги фокальной гиперплазии разных размеров, аденоматоидная гиперплазия, доля Риделя – участок неизменной ткани печени, выступающий из правой доли, псевдолипомы – инкапсулированные участки зрелой жировой ткани, опухолеподобные процессы, вызванные инфекциями (сифилитические гуммы, эхинококковые кисты, абсцессы) и др.

Таким образом, при ХГС в печени одновременно реализуются программы фиброгенной и неопластической эволюции, апоптоза и регенерации клеточного потенциала, механизмы, ср-

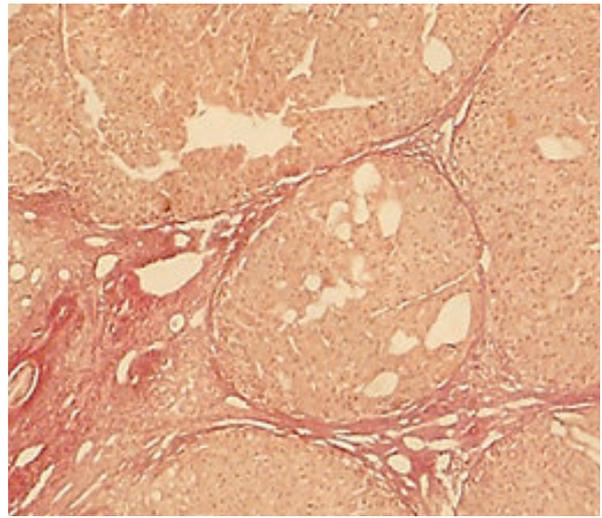


Рисунок 25. – Цирроз печени: ложные дольки, окруженные фиброзной тканью. Окр.: пикрофуксином по Ван-Гизону. Ув. $\times 100$ (а), $\times 200$ (б)

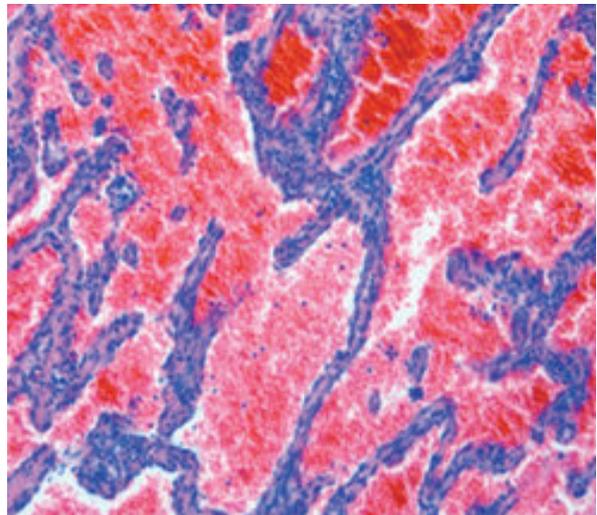


Рисунок 26. – Кавернозная гемангиома (полости разной величины типа синусоидов, выстланные эндотелием). Окр.: гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$ (а, в, г), $\times 400$ (б)

ки запуска и реализации которых индивидуальны и требуют дальнейшего изучения. Решение вопроса по оптимизации морфологической диагностики хронических поражений печени должно базироваться на внедрении в практику гепатолога синергетического подхода, основанного на качественно-количественной оценке всей совокупности клеточных популяций печени в сопоставлении с другими показателями [16, 23].

Выводы

1. Световая микроскопия полутонких срезов значительно расширяет диагностические возможности морфологической диагностики в верификации гистологических изменений различных клеток печени и позволяет выявить нарушения их размеров, формы, строения на самых ранних стадиях формирования дисплазии.

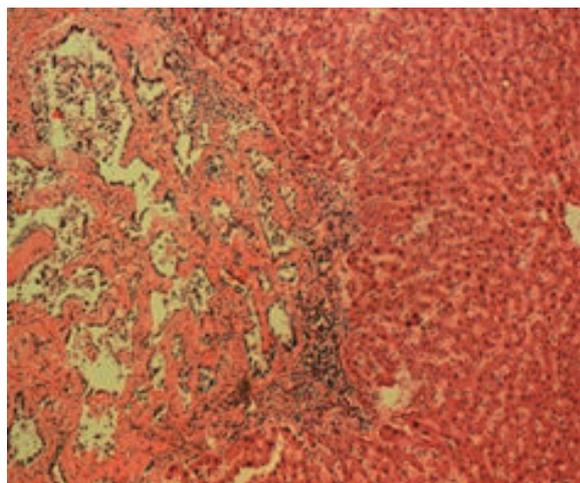


Рисунок 27. – Аденома желчных протоков. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув. ×100

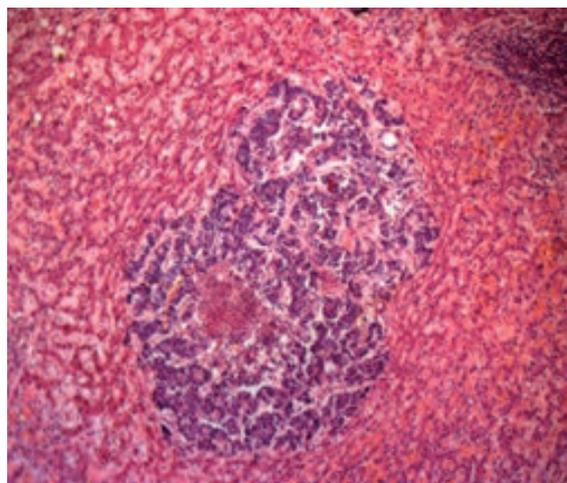


Рисунок 28. – Гепатоцеллюлярный рак, экспансивный рост. В центре опухоли – некроз. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув. ×200

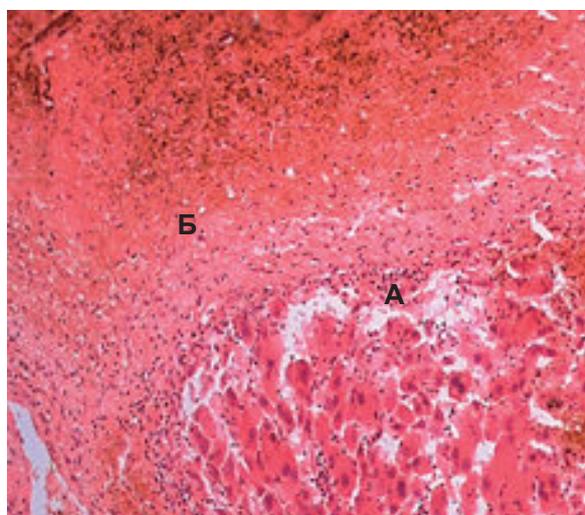
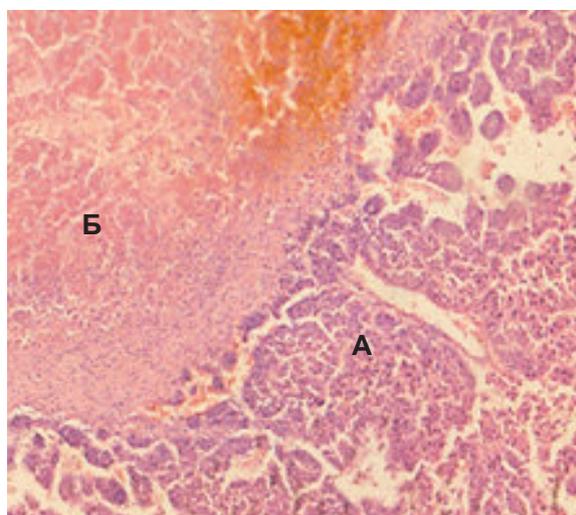


Рисунок 29. – Гепатоцеллюлярный рак печени, трабекулярный вариант: врастание опухоли в стенку вены (а) с образованием тромба (б). Окр.: гематоксилином и эозином. Ув. ×200



2. Для оптимизации диагностики разных стадий дисплазий необходима разработка новых

количественных критериев их ранней диагностики при хронических поражениях печени любой этиологии.

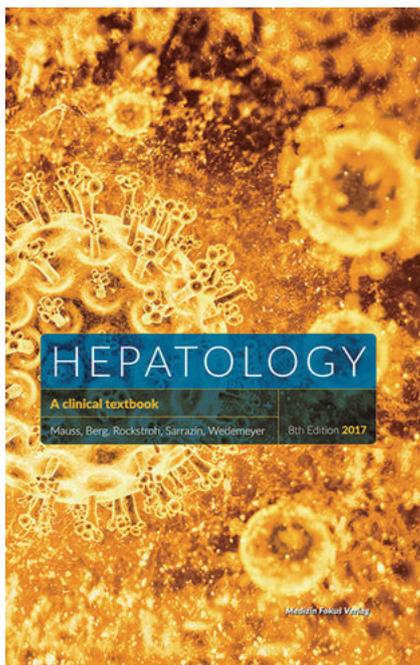
References

1. Al'teracija i vnutrikletochnaja regeneracija gepatocitov pri dejstvii RNK-genomnogo virusa gepatita C [Alteration and intracellular regeneration of hepatocytes under the action of RNA genomic Hepatitis C virus] / G. I. Nepomnjashih [i dr.] // B'ulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. – 1999. – Tom 128, № 7. – S. 583-587. (Russian)
2. Anatskaya, O. V. Genome multiplication as adaptation to tissue survival: evidence from gene expression in mammalian heart and liver / O. V. Anatskaya, A. E. Vinogradov // Genomics. – 2007. – Vol. 89, № 1. – P. 70-80.
3. Anatskaya, O. V. Somatic polyploidy associated metabolic changes revealed by modular biology / O. V. Anatskaya, A. E. Vinogradov // Tsitologiya. – 2010. – Vol. 52, № 1. – P. 52-62. (Russian)
4. Aprošina, Z. G. Virusnyj gepatit C [Viral hepatitis C] / Z. G. Aprošina, T. M. Ignatova, P. E. Krel' // Arhiv patologii. – 1994. – № 11. – S. 79-81. (Russian)
5. Arenas, M. J. Apoptosis: mechanism and roles in pathology / M. J. Arenas, A. H. Wyllie // Int. Rev. Exp. Pathol. – 1991. – Vol. 32. – P. 223-254.
6. Aruin, L. I. Apoptoz i patologija pečeni [Apoptosis and pathology of the liver] / L. I. Aruin // Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. – 1998. – № 2. – S. 6-17. (Russian)
7. Bueverov, A. O. Immunologičeskie mehanizmy povrezhdenija pečeni [Immunological mechanisms of liver damage] / A. O. Bueverov // Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. – 1998. – № 5. – S. 18-20. (Russian)
8. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging / J. G. Desmet [et al.] // Hepatology. – 1994. – Vol. 19 (6). – P. 1513-1520.
9. Expression of Hepatitis C Virus Proteins Induces Distinct Membrane Alterations Including a Candidate Viral Replication Complex / D. Egger [et al.] // J. Virol. – 2002. – № 76 (12). – P. 5974-5984.
10. Glauert, A. M. Fixation, dehydration and embedding of biological specimens / A. M. Glauert // Practical Methods in Electron Microscopy / A. M. Glauert [ed.]. – New York : American Elsevier, 1975. – Vol. 3, part 1. – 207 p.

11. Glauert, R. H. Araldite as embedding medium for electron microscopy / R. H. Glauert // J. Biophys. Biochem. Cytol. – 1958. – Vol. 4. – P. 409-414.
12. Hepatitis C virus targets DC-SIGN and L-SIGN to escape Lysosomal degradation / I. Ludwig [et al.] // J. Virol. – 2004. – Vol. 78, № 15. – P. 8322-8332.
13. Induces Binucleation/Polyploidization in Hepatocytes through a Src-Dependent Cytokinesis Failure / M. De Santis Puzzon [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11 (11). – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167158>.
14. Ivashkin, V. T. Mehanizmy immunnogo «uskol'zaniya» pri virusnyh gepatitah [Immunological mechanisms of liver damage] / V. T. Ivashkin // Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. – 2000. – № 5. – S. 7-13. (Russian)
15. Jeong, S. W. C virus and hepatocarcinogenesis / S. W. Jeong, J. Y. Jang, R. T. Chung // Clinical and molecular hepatology. – 2012. – № 18 (4). – P. 347-356.
16. Klinicheskaja citologija pecheni: zvezdchatye kletki Ito [Clinical cytology of the liver: stellate cells of Ito] / V. M. Tsyrukunov [i dr.] // Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta [Journal of the Grodno State Medical University]. – 2016. – № 4 (56). – S. 90-99. (Russian)
17. Klinicheskij analiz izmenenij ul'trastruktury gepatocitov pacientov hronicheskim gepatitom C [Clinical analysis of changes in the hepatocyte ultrastructure of patients with chronic hepatitis C] / S. P. Lukashik [i dr.] // Infekcionnye bolezni. – 2005. – Tom 3, № 2. – S. 18-21. (Russian)
18. Loginov, A. S. Klinicheskaja morfologija pecheni / A. S. Loginov, L. I. Aruin. – Moskva : Medicina, 1985. – 238 s. (Russian)
19. Magno, G. Apoptosis, oncosias, necrosis / G. Magno, I. Joris // Am. J. Pathol. – 1995. – Vol. 146. – P. 3-15.
20. Millonig, G. A. Advantages of a phosphate buffer for osmium tetroxide solutions in fixation / G. A. Millonig // J. Appl. Physics. – 1961. – Vol. 32. – P. 1637-1643.
21. Mitotic polyploidization of mouse heart myocytes during the first postnatal week / W. Brodsky [et al.] // Cell and Tissue Research. – 1980. – Vol. 210, № 1. – P. 133-144.
22. Obshhaja patologija cheloveka : rukovodstvo dlja vrachej / pod red. A. I. Strukova, V. V. Serova, D. S. Sarkisova : v 2 t. – 2-e izd, pererab. i dop. – Moskva : Medicina, 1990. – Tom 1. – 448 s. (Russian)
23. Patogeneticheskaja rol' zvezdchatyh kletok Ito i kletochnyh kooperacij v formirovanii fibroza pri hronicheskom gepatite C [The pathogenetic role of Ito star cells and cell cooperations in the formation of fibrosis in chronic hepatitis C] / S. P. Lukashik [i dr.] // Infekcionnye bolezni. – 2010. – Tom 8, № 2. – S. 7-12. (Russian)
24. Reynolds, E. S. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy / E. S. Reynolds // The Journal of Cell Biology. – 1963. – Vol. 17. – P. 208-212.
25. Sato, T. An electron microscopic study of specimen-fixed for longer periods in phosphate buffered formalin / T. Sato, I. Takagi // J. Electron. Microsc. – 1982. – Vol. 31, № 4. – P. 423-428.
26. Schoenfelder, K. P. The expanding implications of polyploidy / K. P. Schoenfelder, D. T. Fox // The Journal of Cell Biology. – 2015. – № 209 (4). – P. 485-491.
27. Sherlok, Sh. Zaboolevanie pecheni i zhelchnyh putej / Sh. Sherlok, Dzh. Duli. – Moskva : GJeOTAR-Media, 1999. – 859 s.
28. Serov, V. V. Morfologicheskaja diagnostika zaboolevanij pecheni / V. V. Serov, K. Lapish. – Moskva : Medicina, 1989. – 336 s. (Russian)
29. Skljjar, L. F. Apoptoz i ego vzajmosvjazi s gepatocelljuljarnym povrezhdeniem i nekotorymi pokazateljami lokal'nogo citokinovogo profilja pri hronicheskoj NSV-infekcii [Apoptosis and its relationship with hepatocellular damage and some indicators of local cytokine profile in chronic HCV infection] / L. F. Skljjar, E. V. Markelova, P. A. Luk'janov // Medicinskaja immunologija. – 2008. – Tom 10, № 4/5. – S. 415-422. (Russian)
30. The hepatitis C virus nonstructural protein 4B is an integral endoplasmic reticulum membrane protein / T. Hugle [et al.] // Virology. – 2001. – № 1. – P. 70-81.
31. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C / S. Saaden [et al.] // Hepatology. – 2001. – Vol. 33, № 1. – P. 196-200.
32. Tsyrukunov, V. M. HCV-infekcija : monografija / V. M. Cyrukunov, N. V. Matievskaja, S. P. Lukashik ; pod red. V. M. Tsyrukunova. – Minsk : Asar, 2012. – 480 s. (Russian)
33. Watson, M. L. Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals / M. L. Watson // J. Biophys. Biochem. Cyt. – 1958. – Vol. 4. – P. 475-478.

Поступила: 16.05.2017

Принята к печати: 29.05.2017



Hepatology : a clinical textbook / ed.: S. Mauss [et al.]. – 8th ed. – Hamburg : Medizin Fokus Verlag, 2017. – 730 p. – ISBN: 978-3-941727-22-9.

Hepatology is an ever-changing field. The editors and authors of Hepatology – A Clinical Textbook have made every effort to provide information that is accurate and complete as of the date of publication. However, in view of the rapid changes occurring in medical science, as well as the possibility of human error, this book may contain technical inaccuracies, typographical or other errors. Readers are advised to check the product information currently provided by the manufacturer of each drug to be administered to verify the recommended dose, the method and duration of administration, and contraindications. It is the responsibility of the treating physician who relies on experience and knowledge about the patient to determine dosages and the best treatment for the patient. The information contained herein is provided "as is" and without warranty of any kind. The editors disclaim responsibility for any errors or omissions or for results obtained from the use of information contained herein.