

УДК 616.36-007.17-094-076

КЛИНИЧЕСКАЯ МОРФОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ: ДИСТРОФИИ**В. М. Цыркунов (tvm111@mail.ru), Н. И. Прокопчик (prokopni@mail.ru),****В. П. Андреев (vrandreev@mail.ru), Р. И. Кравчук (kravchuk@mail.ru)**

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Введение. Дистрофия (*dys* – нарушение, *trophe* – питаю) – морфологические изменения, характеризующие нарушения тканевого и клеточного метаболизма, ведущие к структурным изменениям.

Цель исследования – представить морфологические признаки наиболее часто встречающихся дистрофий печени по результатам исследования биопсийного и секционного материала.

Материал и методы. Биоптаты печени были получены путем проведения аспирационной биопсии печени у пациентов с хроническими вирусными, алкогольными, токсическими и метаболическими поражениями печени, от которых имелось письменное информированное согласие. Применялись методы визуализации: световая и электронная микроскопия, включая исследование полутонких срезов, различные методы фиксации и окраски.

Результаты. Представлены основные виды дистрофий печени (parenchymatous – диспротеинозы, или белковые дистрофии: зернистая, гидрорическая, гиалиново-капельная; липодистрофии – приобретенные, наследственные; углеводные дистрофии – приобретенные, наследственные; мезенхимальные или стромально-сосудистые – гиалиноз, амилоидоз и смешанные – гемохроматоз, липофусциноз); рассмотрены их морфологические характеристики.

Заключение. Морфологическое исследование биоптатов печени с одновременным применением разных методов визуализации изменений в печени позволяет повысить качество диагностики и дифференциальной диагностики разных видов дистрофий на разных стадиях развития.

Ключевые слова: печень, диагностика, биопсия, морфология, дистрофии

CLINICAL MORPHOLOGY OF LIVER: DYSTROPHIES**V. M. Tsyrkunov, N. I. Prokopchik, V. P. Andreev, R. I. Kravchuk**

Educational Institution «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

Background. Dystrophy (*dys* – disturbance, *trophe* – nourish) – morphological changes characterizing disorders of tissue and cellular metabolism, leading to structural changes.

Objective. To present the morphological signs of the most common dystrophies of the liver according to the results of biopsy and sectional material study.

Material and methods. Liver biopsy samples were obtained by performing aspiration liver biopsy in patients with chronic viral, alcoholic, toxic and metabolic liver lesions, from which a written informed consent had been received. The methods of visualization were used: electron light microscopy, including the investigation of semi-thin sections, various methods of fixation and coloring.

Results. The main types of liver dystrophies (parenchymatous – dysproteinosis or protein dystrophies: granular, hydropilic, hyaline-droplet, lipodystrophies – acquired, hereditary, carbohydrate dystrophies – acquired, hereditary, mesenchymal or stromal – vascular – hyalinosis, amyloidosis and mixed – hemochromatosis, lipofuscinosis) and their morphological characteristics are presented.

Conclusion. Morphological study of liver biopsy samples with simultaneous application of various methods of visualization of changes in the liver enables to improve the quality of diagnostics and differential diagnostics of different types of dystrophies at different stages of development.

Keywords: liver, diagnostics, biopsy, morphology, dystrophy.

Введение

Дистрофия (*dys* – нарушение, *trophe* – питаю) – морфологические изменения, характеризующие нарушения тканевого и клеточного метаболизма, ведущие к структурным изменениям [1].

Индивидуальные генетические программы метаболизма, пролиферации, дифференцировки и регенерации влияют на структурно-функциональные характеристики клеток в норме. При воздействии различных экзогенных и эндогенных факторов клетки в течение некоторого времени могут адаптироваться к новым условиям, однако при истощении приспособительных ме-

ханизмов возникает повреждение клетки, которое проявляется внутриклеточными скоплениями воды, липидов, белков, углеводов, а также аномальных веществ (ионы, продукты нарушенного метаболизма, пигменты и другие) [2].

Морфогенетические механизмы дистрофий включают следующие этапы:

а) инфильтрация – избыточное накопление веществ в результате избыточного синтеза (жировой гепатоз, гемосидероз);

б) декомпозиция (фанероз) – распад ультраструктур клеток и межклеточного вещества, ведущий к нарушению тканевого метаболизма и

накоплению продуктов нарушенного обмена в ткани;

в) извращенный синтез – синтез аномальных продуктов (аномального белка амилоида, белка алкогольного гиалина) гепатоцитом;

г) трансформация – образование продуктов одного вида обмена из общих исходных продуктов, необходимых для построения белков, жиров и углеводов.

Классификация дистрофий предусматривает их подразделение:

1. По причинам:

а) расстройства ауторегуляции клетки, вызванные гиперфункцией, токсическими веществами, радиацией, недостаточностью ферментов и т. д.;

б) нарушение функции транспортных систем, обеспечивающих метаболизм и структурную сохранность тканей, вызывают гипоксию;

в) нарушение эндокринной, нервной регуляции.

2. По преобладанию морфологических изменений в специализированных клетках или в строме и сосудах:

а) паренхиматозные;

б) мезенхимальные или

стромально-сосудистые;

в) смешанные.

3. С учетом преобладающего вида нарушения обмена:

а) белковые (диспротеинозы);

б) жировые (липидозы);

в) углеводные;

г) минеральные.

4. По распространенности процесса:

а) местные;

б) системные.

5. В зависимости от происхождения:

а) приобретенные;

б) наследственные.

Цель исследования – представить морфологические признаки наиболее часто встречающихся дистрофий печени по результатам исследования биопсийного и секционного материала.

Материалы и методы

Биоптаты печени были получены путем проведения аспирационной биопсии печени у пациентов с хроническими вирусными, алкогольными, токсическими и метаболическими поражениями печени. Имелось письменное информированное согласие каждого пациента на проведение аспирационной биопсии печени.

Для световой микроскопии биоптат фиксировали 10% раствором формалина. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, а также по Перлсу на железо и конго-красным – на амилоид. Кусочки печени, предназначенные для окраски на

гликоген по Бесту, фиксировали в абсолютном спирте. Для окраски суданом-III на липидные включения использовались криостатные срезы. Для оценки степени выраженности изменений в структуре печени при хроническом поражении использовали шкалы В. В. Серова и соавт. (1996), Knodell et al. (1981г.) и другие [3].

Для световой микроскопии полутонких срезов образцы биоптата печени пациентов размером 0,5×2 мм фиксировали методом двойной фиксации: вначале – по методике Sato Taizan [4]; затем образцы ткани в течение 1 часа дополнительно фиксировали в 1% осмиевом фиксаторе, приготовленном на 0,1 М фосфатном буфере Зёренсена pH 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 (1мг/мл). После дегидратации образцов в серии спиртовых растворов возрастающей концентрации и ацетоне они помещались в преполимеризованную смесь бутилового метакрилата и стирола и полимеризовались при 55°C. Полутонкие срезы (толщиной 1 мкм) последовательно окрашивали азур 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 четырехокиси осмия на 0.1 М буфере Миллонига, pH 7.4, при +4°C в течение 2-х часов [5]. После дегидратации в спиртах восходящей концентрации и ацетоне образцы заливали в аралдит [6, 7]. 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 [8] и цитратом свинца по E. S. Reynolds [9]. Электронно-микроскопические препараты изучали в электронном микроскопе JEM-1011 (JEOL, Япония) при увеличениях 10 000-60 000 при ускоряющем напряжении 80 кВт. Для получения снимков использовался комплекс из цифровой камеры Olympus Mega View III (Германия) и программы для обработки изображений iTEM (Olympus, Германия).

Результаты и обсуждение

Применительно к цели настоящей публикации основное внимание было уделено морфологическим характеристикам дистрофий, которые авторы регистрировали в процессе прижизненной диагностики.

Паренхиматозные дистрофии (ПД) возникают в результате нарушения метаболизма в паренхиме печени. При сохранении причин, приведших к ПД, происходят процессы коагуляции, денатурации или колликации, завершением которых является развитие некроза клетки: коагуляционного (сухого) или колликационного (влажного) характера.

В зависимости от нарушенного обмена выделяются три группы ПД:

- диспротеинозы (белковые дистрофии);
- липодистрофии;
- углеводные дистрофии.

К приобретенным паренхиматозным диспротеинозам относятся зернистая, гидропическая, гиалиново-капельная и роговая дистрофия. Однако роговые дистрофии, проявляющиеся в виде повышенного ороговения кожи (гиперкератоз) или слизистых оболочек (лейкоплакия) не имеют отношения к печени и настоящей работе.

К наследственным паренхиматозным диспротеинозам, обусловленным нарушением внутриклеточного метаболизма аминокислот (аминоацидопатии), относятся цистиноз, тирозиноз и фенилкетонурия (фенилпировиноградная олигофрения). Аминоацидопатии являются редкими представителями паренхиматозных дистрофий. В основе их лежит нарушение внутриклеточного метаболизма ряда аминокислот в результате наследственной недостаточности метаболизирующих ферментов. Вовлечение печени в дистрофический процесс характерно для цистиноза и тирозиноза.

Зернистая дистрофия (ЗД) печени – это вид паренхиматозной белковой дистрофии, характеризующийся тем, что при микроскопическом исследовании препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, гепатоциты представляются увеличенными в размерах, цитоплазма их мутная, богата гранулами. При микроскопии полутонких срезов и электронно-микроскопическом исследовании отмечается гиперплазия и набухание органелл клетки, которые при светооптическом исследовании выглядят как гранулы (рис. 1-4). Такая гиперплазия ультраструктур клетки в настоящее время рассматривается как выраженное функциональное напряжение органа на разного рода воздействие, и так как при этом не происходит накопления белка в цитоплазме клеток, то далеко не все патологи выделяют данный вид дистрофии.

ЗД характеризуется незначительным увеличением печени в объеме, дряблой её консистенцией, тусклым внешним видом на разрезе, из-за чего зернистую дистрофию называют тусклым (мутным) набуханием.

ЗД печени является обратимым процессом, однако при прогрессировании процесса она трансформируется в гиалиново-капельную или

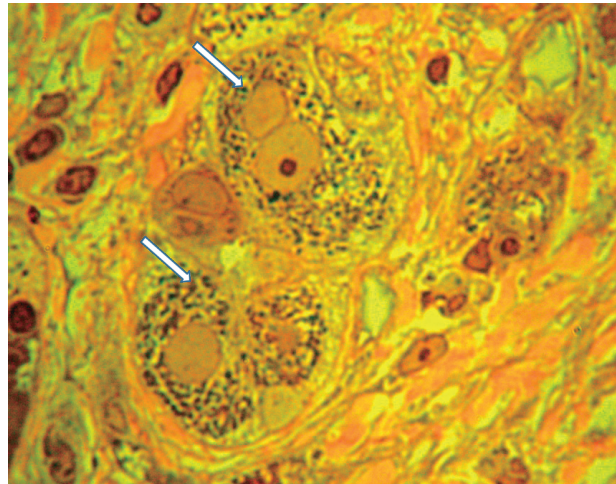


Рисунок 1. – Ко-инфекция ВИЧ/ВГС. Гепатоциты (обозначены стрелками) с гиперплазией митохондрий, окружены волокнами соединительной ткани (окрашены в красный цвет). Окраска: азур II, основной фуксин. ×1000

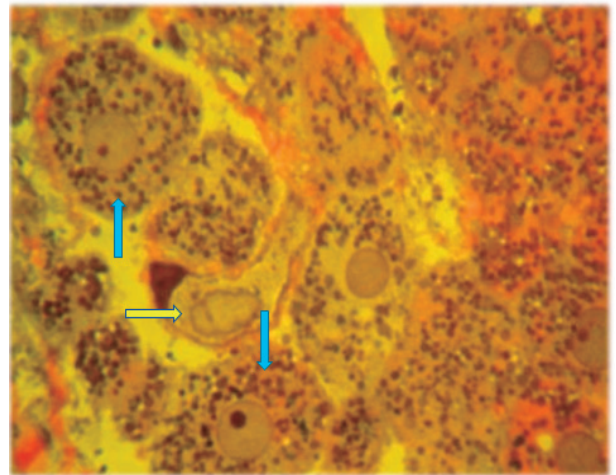


Рисунок 2. – Выявленная зернистая дистрофия (видны многочисленные набухшие митохондрии (стрелки)). Дендритная клетка (желтая стрелка) в просвете синусоида. Окраска: азур II, основной фуксин. ×100

гидропическую дистрофию с последующим переходом в некроз клетки.

Гиалиново-капельная дистрофия (ГКД) – это вид паренхиматозной белковой дистрофии печени, при которой в цитоплазме клетки появляются крупные гиалиноподобные капли белка, часто сливающиеся между собой и при прогрессировании процесса приводящие к гибели клетки (рис. 3 и 4).

ГКД печени часто развивается при алкогольном поражении и характеризуется образованием в цитоплазме гепатоцитов капель гиалиновоподобного белка, которые называются тельцами Маллори (рис. 5). ГКД дистрофия с исходом в коагуляционный некроз гепатоцитов лежит в основе телец Каунсильмена, наиболее характерных для вирусных гепатитов. Тельца Русселя, характерные для хронических воспалительных заболеваний и, в частности, риносклеромы,

актиномикоза, также являются следствием ГКД (рис. 5). Внешний вид печени при ГКД обычно мало изменен: она слегка увеличена, тусклая и мутная с поверхности и на разрезе. Функция печени при ГКД обычно значительно страдает.

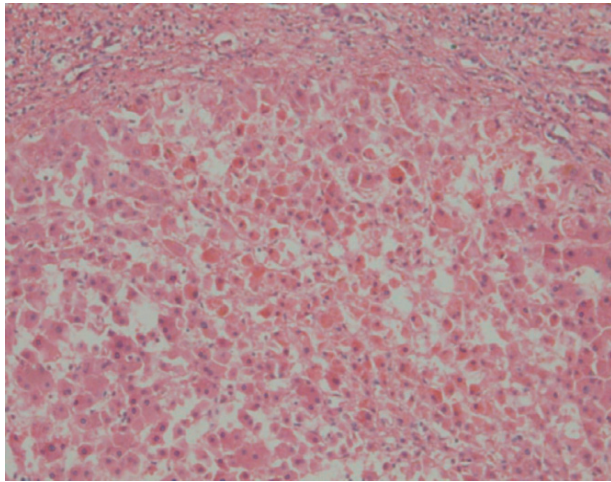


Рисунок 3. – Гиалиново-капельная дистрофия, некробиоз и некроз гепатоцитов, дискомплексация балок. Окр.: гематоксилином и эозином. ×200

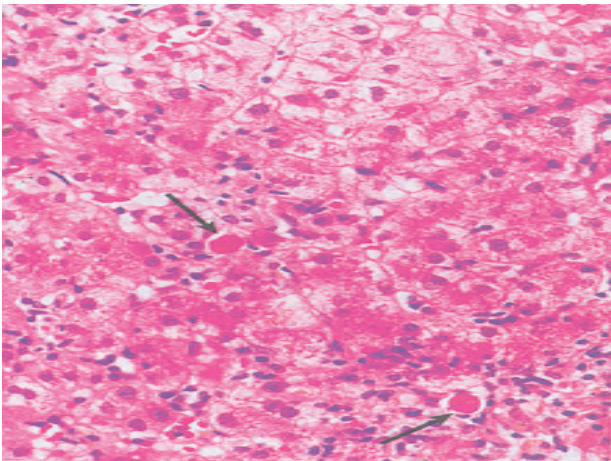


Рисунок 4. – Зернистая и гиалиново-капельная дистрофия гепатоцитов с образованием телец Каунсильмена (стрелка). Окр.: гематоксилином и эозином. ×400

Гидропическая дистрофия (ГД). При ГД, как и при ЗД и ГКД, внешний вид печени мало изменен. При микроскопическом исследовании гепатоциты увеличены в объеме, цитоплазма их заполнена вакуолями разных размеров, содержащими жидкость (водяночная дистрофия), а ядро смещается на периферию цитоплазмы, подвергается сморщиванию (кариопикноз) или вакуолизации. При прогрессировании процесса вакуоли сливаются между собой, клетка переполняется жидкостью и превращается в одну сплошную вакуоль с эксцентрично расположенным пузырьковидным ядром. Подобное явление носит название баллонной дистрофии и является отражением колликвационного некроза гепатоцита (рис. 7-12).

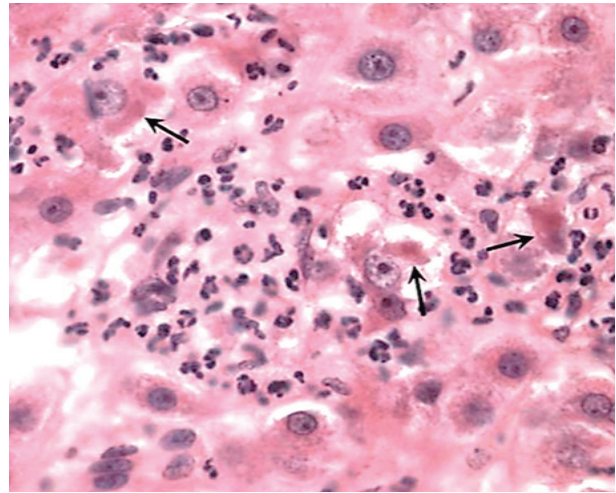


Рисунок 5. – Гиалин Маллори при алкогольном гепатите. Окр.: гематоксилином и эозином. ×400

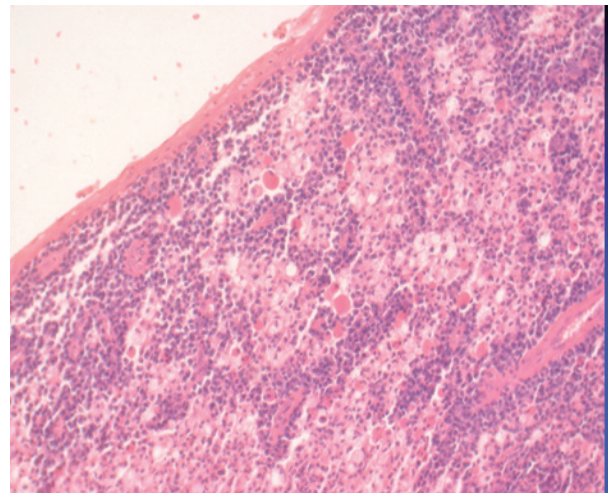


Рисунок 6. – Тельца Русселя (ярко-красного цвета) при риккетсиозе. Окр.: гематоксилином и эозином. ×200

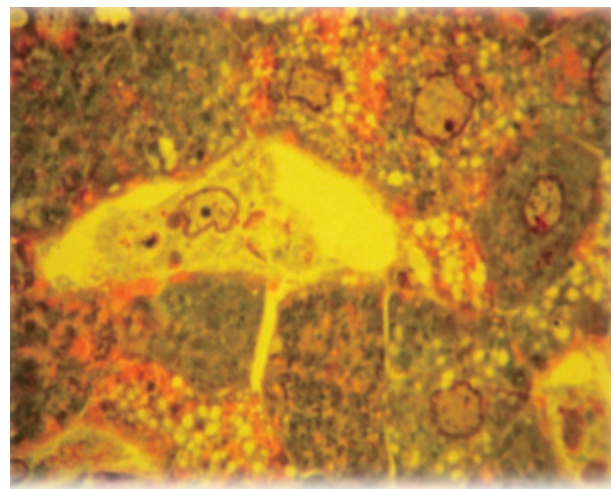


Рисунок 7. – Гидропическая дистрофия гепатоцитов. Окраска: азур II, основной фуксин. ×1000

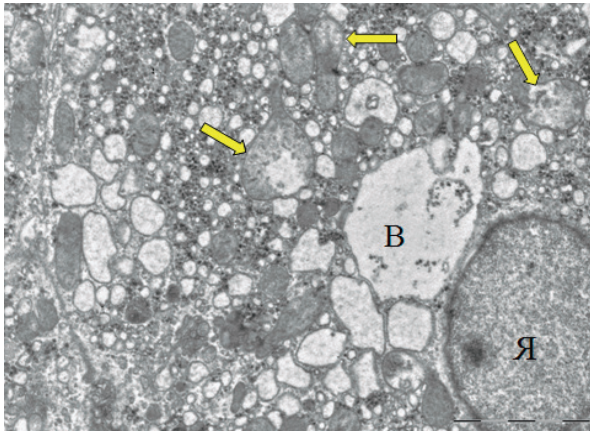


Рисунок 8. – Гидропическая дистрофия: расширение цистерн эндоплазматической сети с образованием крупных вакуолей (В). Набухшие митохондрии с деструкцией матрикса (стрелки). Ядро гепатоцита (Я). Электронограмма. $\times 10\ 000$

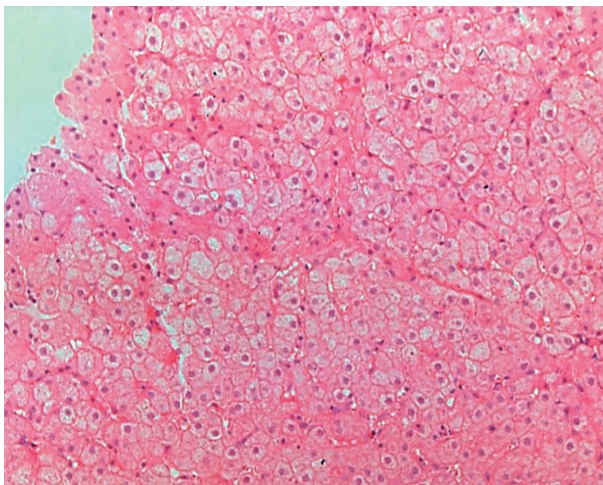


Рисунок 9. – Гидропическая и баллонная дистрофия гепатоцитов; внутридольковый фиброз с капилляризацией синусоидов (а). Окр.: гематоксилином и эозином. $\times 200$

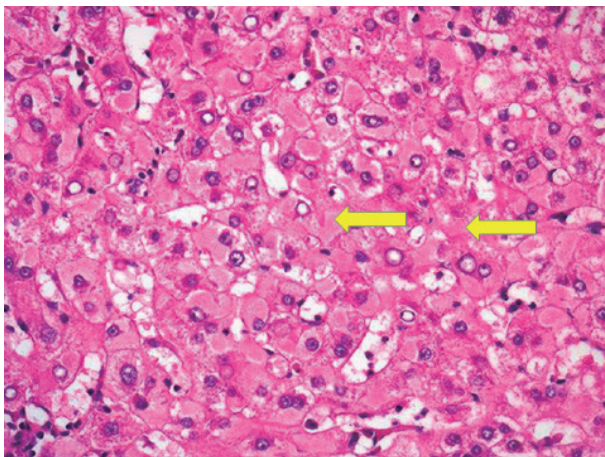


Рисунок 10. – Гидропическая и баллонная дистрофия гепатоцитов, внутридольковые мелкоочаговые некрозы (стрелки). Окр.: гематоксилином и эозином. $\times 400$

Клеточно-инволютивная дистрофия (КИД). Отдельный вид паренхиматозной дистрофии, характерной для хронического гепатита С (ХГС), при котором в гепатоцитах имеет место фено-

мен «опустошенности» – характерный морфологический признак КИД (рис. 11, 12).

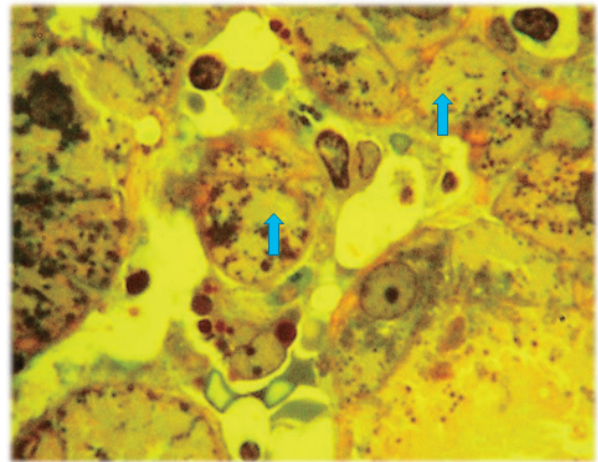


Рисунок 11. – Локальная «опустошенность» цитоплазмы гепатоцитов (стрелки) (клеточно-инволютивная дистрофия). Окраска: азури II, основной фуксин. $\times 1000$

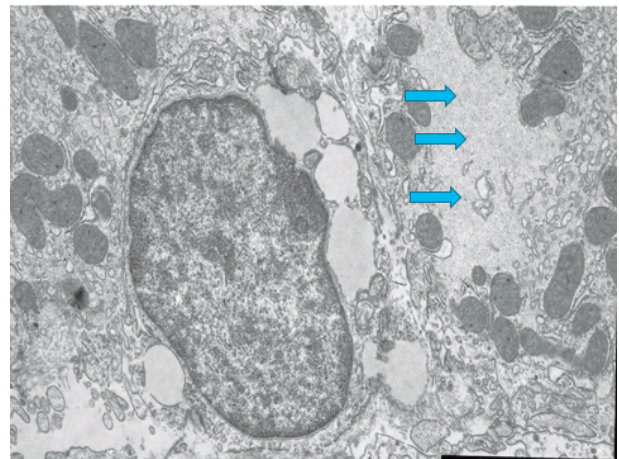


Рисунок 12. – Локальная «опустошенность» цитоплазмы гепатоцита (стрелки) (клеточно-инволютивная дистрофия). Электронограмма. $\times 10\ 000$

Данный вид дистрофии характеризует наличие «превентивного клеточного торможения», обусловленного снижением процессов восстановления «изношенных» цитоплазматических органелл за счет угнетения синтеза структурных белков (синдром регенераторно-пластической недостаточности). Наличие КИД совпадает с периодом «санации» гепатоцитов от деструктивных органелл с последующим восстановлением ультраструктурной организации, при отсутствии массивного лизиса гепатоцитов и сохранении функциональной целостности органа [10]. Нами, как и другими исследователями, КИД и липидная инфильтрация гепатоцитов признаются начальными адаптивными стадиями патологического процесса в ответ на цитопатогенное действие внешних агентов, включая вирус гепатита С, с возможностью обратного развития при участии механизмов внутриклеточной регенерации.

Жировые паренхиматозные дистрофии. Паренхиматозные липидозы обусловлены нарушением обмена цитоплазматических липидов. Наиболее частыми представителями приобретенных жировых дистрофий (ЖД) являются жировая или липидная инфильтрация (начальная стадия) и жировой гепатоз (стеатоз печени) (рис. 13-15). Липидная инфильтрация рассматривается в качестве «аварийной» репаративной реакции, направленной на быстрое восстановление и сохранение объема паренхиматозной клетки и пространственной архитектуры органа в условиях действия повреждающих факторов [11].

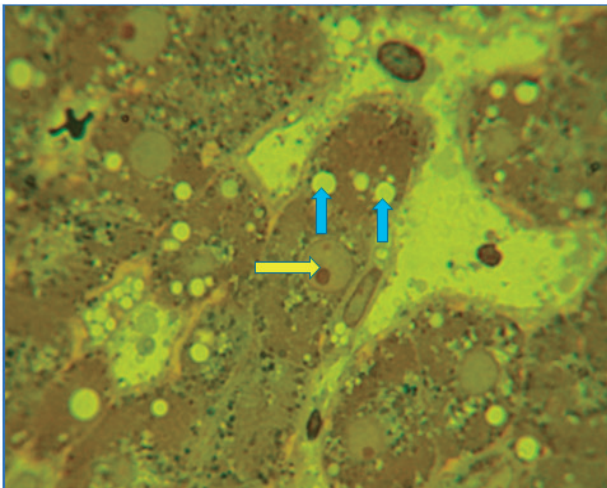


Рисунок 13. – Липидная инфильтрация гепатоцитов (начальная стадия ЖД): капли жира (стрелки) в гепатоците (желтая стрелка). Окраска: азури II, основной фуксин. ×1000

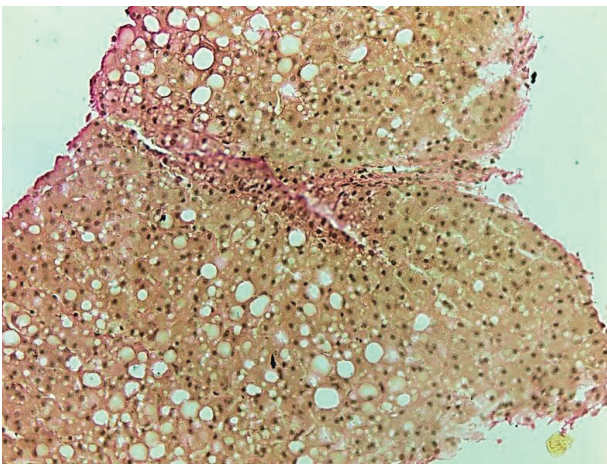


Рисунок 14. – Мелко- и крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, порто-портальная септа. Окр.: пикрофуксином по Ван-Гизону. ×100

При окраске гематоксилином и эозином или пикрофуксином по Ван-Гизону в гистологических препаратах на месте растворившихся капель жира (жир растворяется в спиртах, ксилоле и пр.) видны прозрачные вакуоли (рис. 14-15). Для

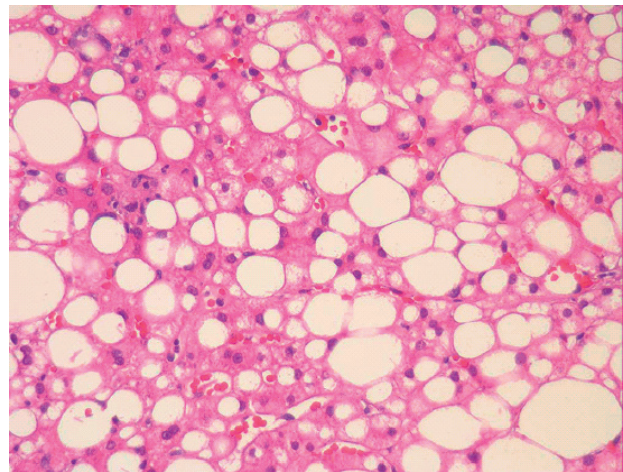


Рисунок 15. – Диффузная крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов (стеатоз печени). Окр.: гематоксилином и эозином. ×200

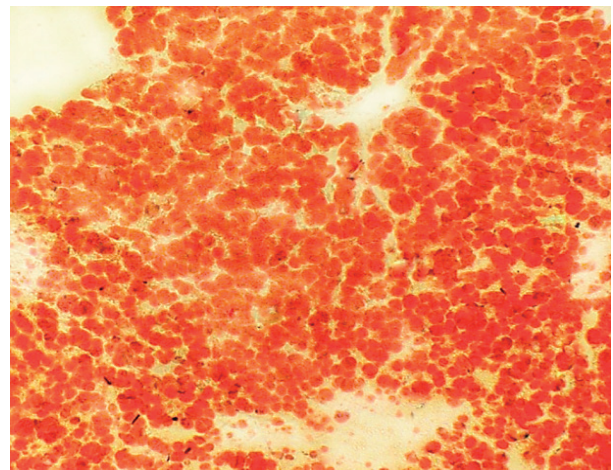


Рисунок 16. – Диффузная крупнокапельная жировая дистрофия (стеатоз печени). Окр.: суданом III. ×200

выявления липидов используется окраска суданом III, IV, а также применяются шарлах, осмиевая кислота и другие реактивы (рис. 16).

Различают три степени выраженности процесса: пылевидное, мелкокапельное и крупнокапельное «ожирение» гепатоцитов. В гепатоцитах вначале появляются мелкие гранулы липидов (пылевидная дистрофия), затем – мелкие капли (мелкокапельная дистрофия), которые в дальнейшем сливаются в крупные капли (крупнокапельная дистрофия) или в одну жировую вакуоль, которая заполняет всю цитоплазму и смещает ядро на периферию. В жировую дистрофию могут вовлекаться единичные гепатоциты (диссеминированное ожирение), группы гепатоцитов (зональное ожирение) или вся паренхима печени (диффузное ожирение). Диагноз стеатоза по результатам исследования биоптата печени устанавливается только при наличии не менее 50% гепатоцитов с признаками жировой дистрофии (рис. 16-18).

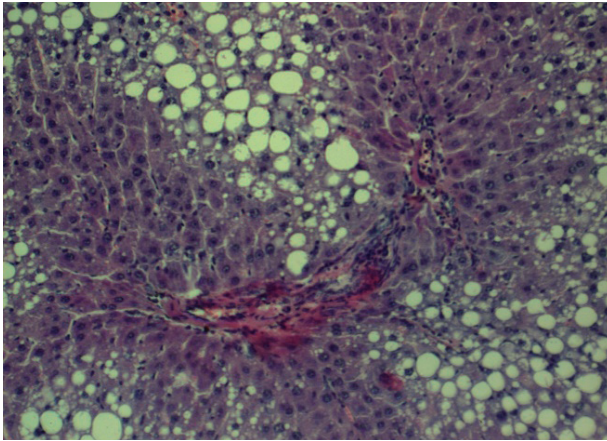


Рисунок 17. – Зональная мелко- и крупнокапельная жировая дистрофия с образованием жировых кист и фиброзной септы. Окр.: гематоксилином и эозином. ×200

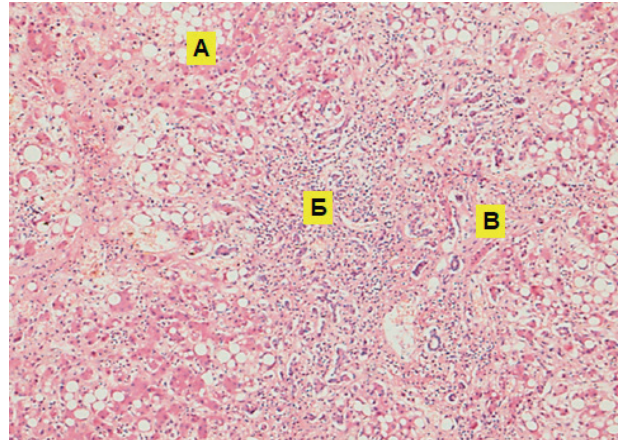


Рисунок 19. – Стеатоцирроз. Диффузная мелко- и крупнокапельная дистрофия с образованием жировых кист (А), мезенхимально-клеточной реакцией (Б), фиброзом (В), пролиферацией желчных протоков и перестройкой дольковой структуры печени. Окр.: гематоксилином и эозином. ×100

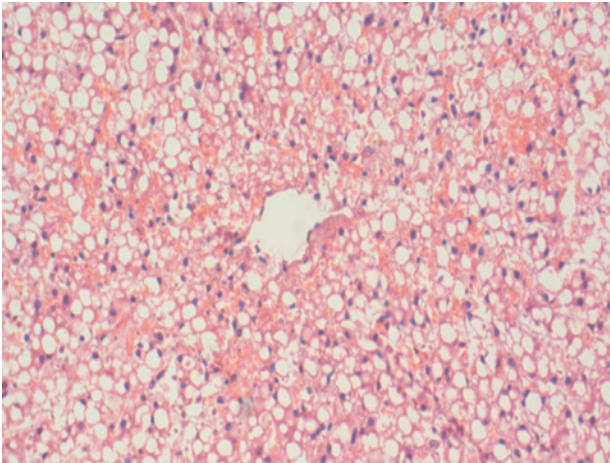


Рисунок 18. – Диффузная жировая дистрофия с обилием жировых кист. Окр.: гематоксилином и эозином. ×100

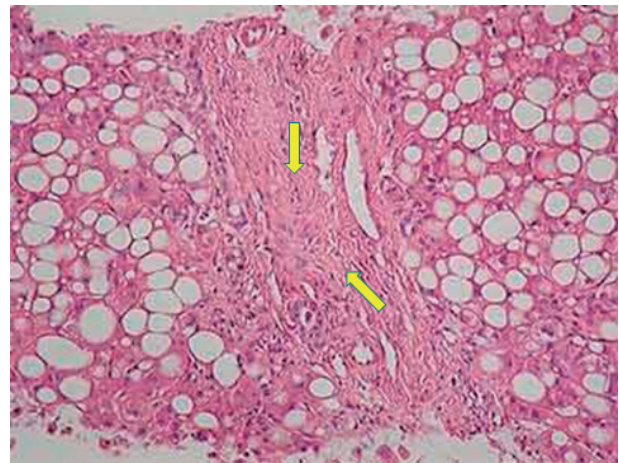


Рисунок 20. – Стеатоцирроз. В гепатоцитах – диффузная крупнокапельная жировая дистрофия с образованием жировых кист. В центре биоптата – широкая фиброзная септа (стрелка). Окр.: гематоксилином и эозином. ×200

Выделяют 3 стадии жирового гепатоза: простое ожирение (деструкция гепатоцитов не выражена и мезенхимально-клеточная реакция отсутствует); ожирение в сочетании с некробиозом гепатоцитов и мезенхимально-клеточной реакцией; ожирение с начинающейся перестройкой дольковой структуры печени. Третья стадия стеатоза печени является предцирротической и необратимой. Характерный морфологический признак ЖД – ее выявление на фоне сформированного цирроза печени (стеатоцирроз), без наличия данных за стеатогепатит (рис. 19, 20).

Морфологическими признаками стеатогепатита является наличие в паренхиме печени воспалительной инфильтрации разной степени выраженности и некрозов (рис. 21, 22)

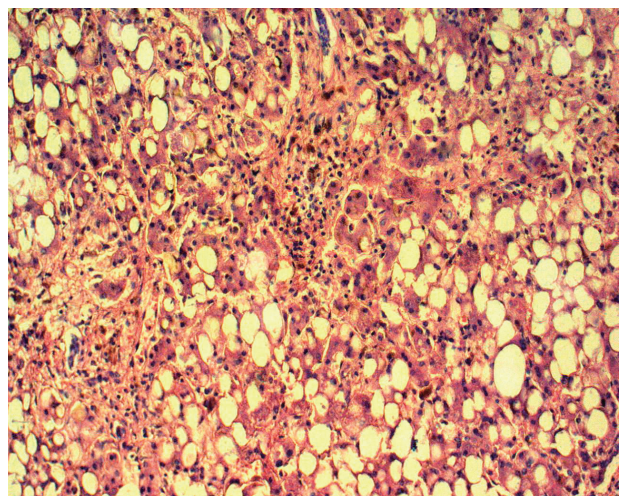


Рисунок 21. – Стеатогепатит. Жировая дистрофия печени: диффузная мелко- и крупнокапельная дистрофия с образованием жировых кист; выраженная мезенхимально-клеточная реакция. Окр.: гематоксилином и эозином. ×100

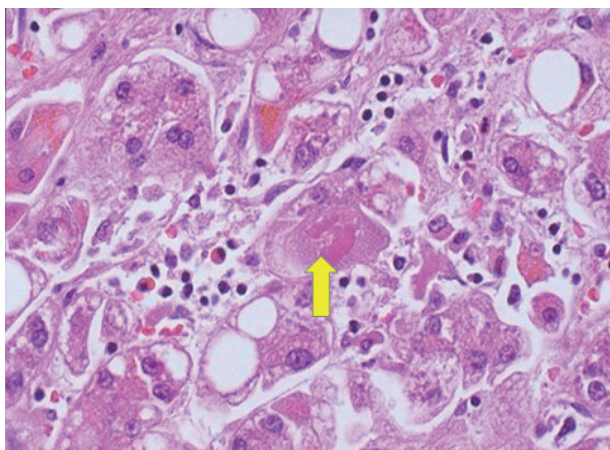


Рисунок 22. – Стеатогепатит. Зернистая, крупнокапельная жировая и гиалиново-капельная дистрофия гепатоцитов с образованием телец Каунсильмена (стрелка); некробиоз и некроз гепатоцитов с наличием воспалительной инфильтрации. Окр.: гематоксилином и эозином. $\times 400$

К наследственным паренхиматозным липидозам, возникающим вследствие врожденного дефицита ферментов, участвующих в метаболизме определенных липидов, относятся болезнь Гоше (цереброзидлипидоз), болезнь Ниманна-Пика (сфингомиелинлипидоз), болезнь Тея-Сакса (ганглиозидлипидоз), болезнь Нормана-Ландинга (генерализованный ганглиозидоз) и др. Это системные липидозы и чаще всего липиды накапливаются в печени, селезенке (рис. 23), костном мозге, ЦНС и др.

Наследственные паренхиматозные углеводные дистрофии (гликогенозы) обусловлены дефицитом ферментов, участвующих в расщеплении депонированного гликогена. Наиболее часто печень вовлекается в патологический процесс при болезнях Гирке (рис. 24), Герса (дефицит фосфорилазы печени), Форбса-Кори (дефицит амило-1,6-глюкозидазы), и Андерсена (дефицит амило- [1,4-1,6]- трансглюкозидазы).

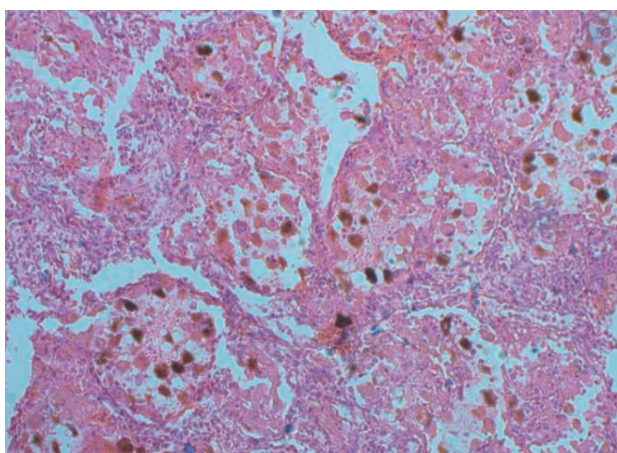


Рисунок 23. – Болезнь Гоше: липидоз селезенки (клетки Гоше). Окр.: гематоксилином и эозином. $\times 200$

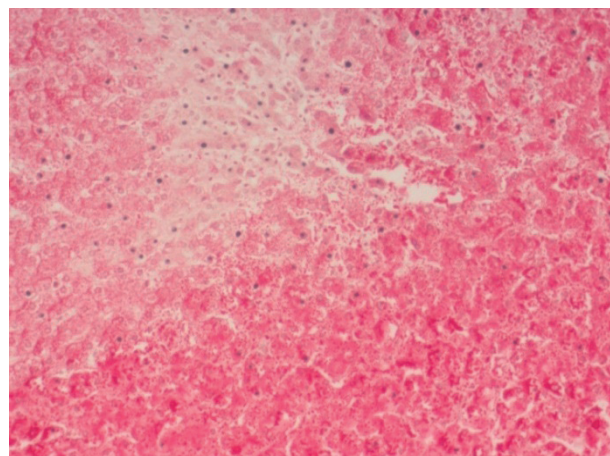


Рисунок 24. – Болезнь Гирке (гликогеноз печени вследствие дефицита глюкозо-6-фосфатазы). Окр.: кармином по Бесту. $\times 200$

Стромально-сосудистые дистрофии в печени встречаются относительно редко, поскольку печень является паренхиматозным органом. Мукоидное и фибриноидное набухание для печени не характерны. Гиалиноз сосудов печени в исходе плазматического пропитывания встречается редко. При амилоидозе печень относительно часто вовлекается в патологический процесс.

В результате анализа 34150 протоколов патологоанатомических вскрытий умерших в стационарах и на дому в Гродненской области в 2004-2016 гг. выявлены 33 случая амилоидоза, среди которых амилоидоз печени установлен в 60,6% случаев. Согласно данным литературы, при системном амилоидозе печень вовлекается в патологический процесс в 17-98% случаев [12, 13].

Изолированный амилоидоз печени нами не отмечен. Во всех случаях амилоидоз печени сопровождался вовлечением в аналогичный процесс других органов (почек – 92,9%, селезенки – 71,4%, сердца – 57,1%, поджелудочной железы – 35,7%, надпочечников – 28,6%, кишечника – 21,4%, легких – 21,4%, околоушных слюнных желез – 7,1%).

Исходя из локализации амилоида в печени принято выделять 4 гистологических типа поражения печени: интралобулярный, перипортальный, периваскулярный и диффузный (рис. 25-28). При 1-м типе амилоид сдавливает и деформирует печеночные балки, что приводит к их атрофии; отдельные группы гепатоцитов замуровываются амилоидом и разрушаются. При 2-м и 3-м типах печеночные дольки сохранены, амилоид откладывается в сосудах и строме портальных трактов [14]

Установлено, что диффузное поражение печени имело место в 5 (25%) случаях (рис. 27, 26), а в 25 (75%) случаях были поражены только портальные тракты (рис. 26, 27, 28). При первом варианте печень представлялась значительно

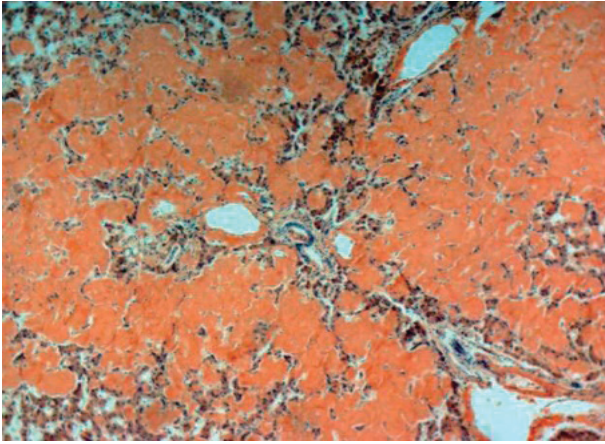


Рисунок 25. – Амилоидоз печени: диффузная инфильтрация амилоидом. Окр.: конго красным. $\times 200$

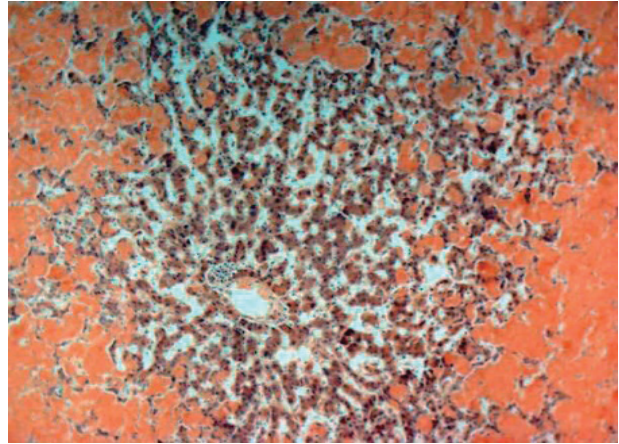


Рисунок 26. – Амилоидоз печени: субтотальная инфильтрация амилоидом. Окр.: конго красным. $\times 200$

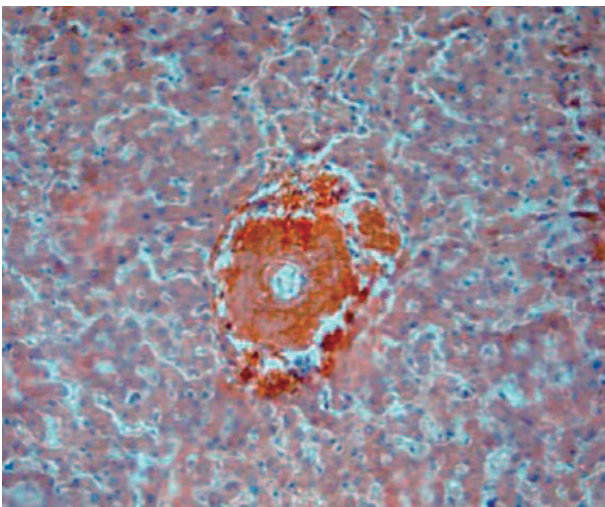


Рисунок 27. – Амилоидоз печени: инфильтрация амилоидом артерии. Окр.: конго красным. $\times 200$

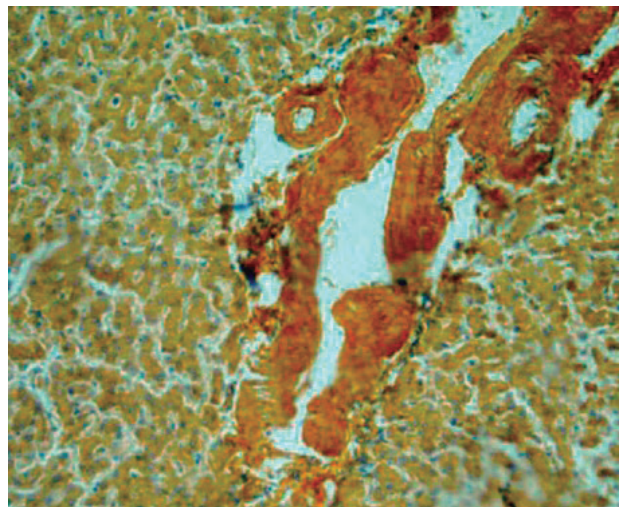


Рисунок 28. – Амилоидоз печени: инфильтрация амилоидом сосудов и протоков портального тракта. Окр.: конго красным. $\times 200$

увеличенной в размерах, плотной, с характерным сальным блеском на разрезе, масса печени в среднем составляла 2487,5 граммов. При втором варианте печень была слегка увеличена в размерах, уплотнена, ее масса составляла в среднем только 1670 граммов. Клинические проявления амилоидоза печени в медицинской документации не были описаны, а морфологические проявления гепатоцеллюлярной недостаточности и портальной гипертензии при аутопсии не выявлены.

При первичном амилоидозе печень была вовлечена в процесс в 90,0% наблюдений, при вторичном – только в 47,8% (difference test $p = 0,0462$), что согласуется с литературными данными [15]. Поражение только портальных трактов отмечено в 62,5% наблюдений первичного амилоидоза и в 83,3% – вторичного амилоидоза. Диффузное поражение печени имело место в 37,5% случаев при первичном, и 16,7% – при вторичном амилоидозе.

Смешанные дистрофии характеризуются тем, что морфологические проявления нарушен-

ного метаболизма выявляются как в паренхиме, так и в строме, стенках сосудов органов и тканей. Среди процессов, относящихся к смешанным дистрофиям, наиболее часто в печени встречаются нарушения обмена гемоглобиновых пигментов (билирубина, ферритина и гемосидерина, порфиринов, гемомеланина), липопигментов (липофусцина) и нарушения обмена железа и меди.

В результате разрушения эритроцитов образуются пигменты ферритин, гемосидерин, билирубин. Ферритин – железопротеид, содержащий до 30% железа, которое связано с белком – апоферритином. В зависимости от происхождения различают анаболический (образуется из железа, всасываемого в кишечнике) и катаболический (из железа гемолизированных эритроцитов) ферритин. Гемосидерин образуется при расщеплении гема и является полимером ферритина. Гемосидероз – избыточное образование и отложение гемосидерина в тканях. Гемосидероз может быть общим (связан с внутрисосудистым

гемолизом) и местным (при экстравазкулярном гемолизе). Клетки, в которых образуется гемосидерин, называются сидеробластами. Эти клетки могут быть как мезенхимальной, так и эпителиальной природы. Сидеробластами в печени становятся не только клетки РЭС, но и гепатоциты (рис. 29). В результате накопления гемосидерина печень (и другие органы) становятся ржаво-коричневыми.

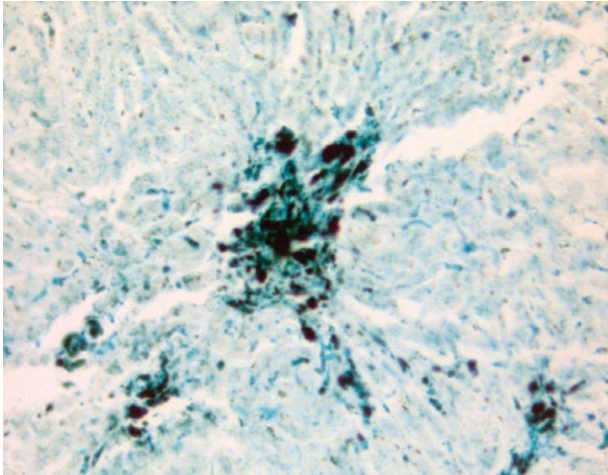


Рисунок 29. – Очаговый гемосидероз печени. Окр. по Перлсу на железу. ×200

Подобные изменения в печени возникают и при гемохроматозе, который может быть первичным (наследственным) и вторичным. Гемохроматоз может быть связан с наследственным или приобретенным дефектом ферментных систем тонкой кишки, что ведет к повышенному всасыванию пищевого железа, которое в виде гемосидерина откладывается в большом количестве в разных органах (рис. 30). Основные проявления болезни – бронзовый окрас кожи, бронзовый диабет, бронзовый цирроз печени и кардиомиопатия.

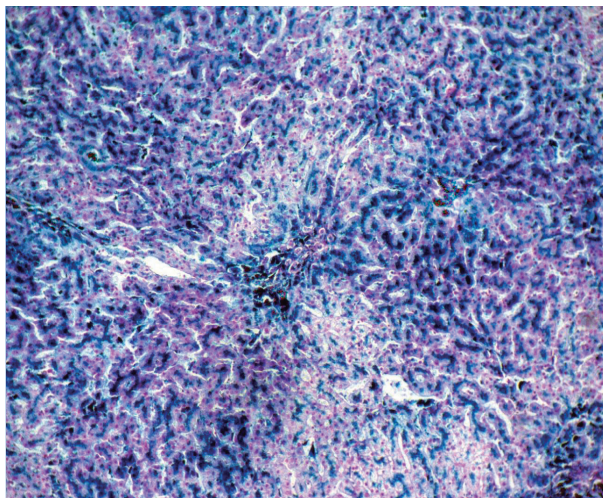


Рисунок 30. – Диффузный гемосидероз при гемохроматозе. Окр. по Перлсу. ×100

Нарушение обмена липидогенных пигментов в печени может проявиться липофусцинозом, для которого характерно увеличение содержания пигмента липофусцина в гепатоцитах. Липофусциноз может быть первичным и вторичным. Наиболее часто встречается вторичный липофусциноз печени, связанный с заболеваниями, сопровождающимися кахексией. Печень при липофусцинозе представляется уменьшенной в размере, капсула морщинистая, ткань на разрезе буроватого цвета (бурая атрофия печени). При микроскопическом исследовании гепатоциты уменьшены в размерах и содержат пигмент желтоватого цвета, печеночные балки истончены, расширены перисинусоидальные пространства (рис. 31). На ультраструктурном уровне в цитоплазме гепатоцитов выявляются структуры, содержащие липидные глобулы и электронно-плотные участки (липофусцин-содержащие лизосомы) размером 1280-2580 нм (рис. 32).

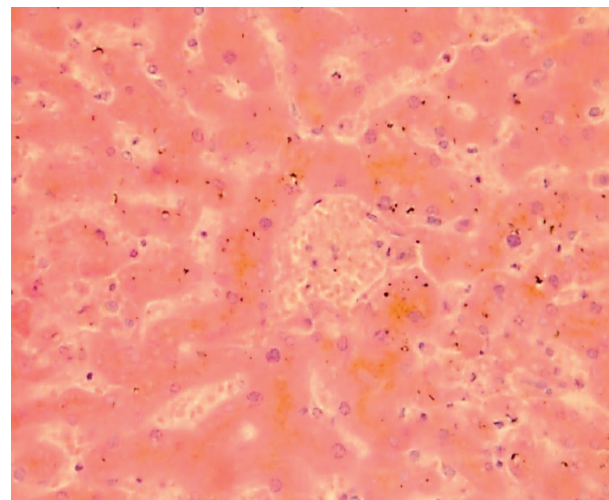


Рисунок 31. – Липофусциноз печени: пигмент определяется преимущественно в цитоплазме гепатоцитов; атрофия гепатоцитов, истончение печеночных балок, расширение пространства Диссе. Окр.: гематоксилином и эозином. ×400

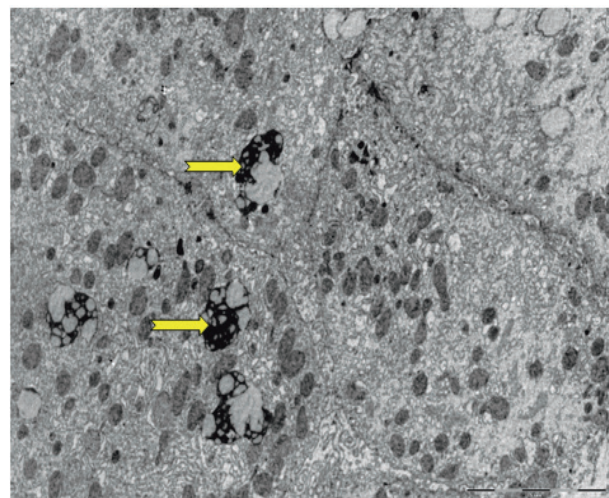


Рисунок 32. – Липофусциноз печени (липофусцин-содержащие лизосомы в цитоплазме гепатоцитов) (желтые стрелки). Электронограмма. ×6 000

Малярийный пигмент (гемомеланин) образуется из гемоглобина под воздействием плазмодиев малярии, паразитирующих в эритроцитах (рис. 35). Малярийный пигмент подвергается фагоцитозу макрофагами селезенки, печени, костного мозга, лимфатических узлов, головного мозга (что характерно для малярийной комы). Одновременно откладывается и гемосидерин. Пораженные органы приобретают аспидно-серую окраску.

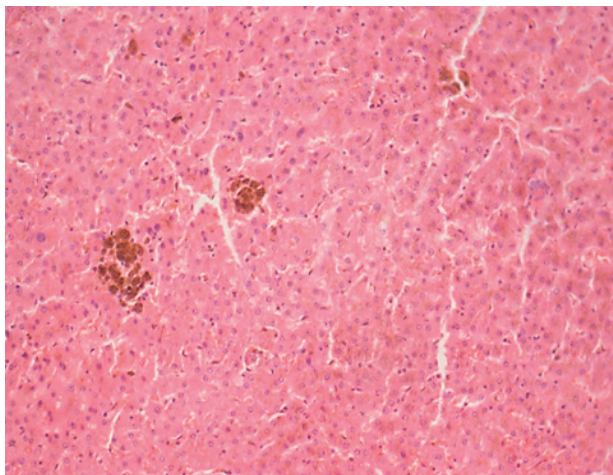


Рисунок 35. – Гемомеланоз печени при малярии. Окр.: гематоксилином и эозином. $\times 100$

Холестаз в зависимости от особенностей этиологии может быть внепеченочным или внутрпеченочным, а в зависимости от характера течения – острым либо хроническим, с желтухой либо без нее. Внутрпеченочный холестаз может быть внутриклеточным (паренхиматозным), каналикулярным и смешанным. Гистологически наличие желчи определяется в гепатоцитах и клетках РЭС (клеточный холестаз), в расширенных желчных капиллярах и междольковых желчных протоках (каналикулярный холестаз). Гепатоциты при холестазах представляются увеличенными в объеме, цитоплазма пестрая, неравномерно окрашенная в коричневатый цвет. Желчные каналы неравномерно расширены за счет капель желчи, отмечается также перисинусоидальный отек, а в ряде случаев – лимфогистиоцитарная инфильтрация портальных трактов (рис. 36, 37).

Болезнь Вильсона-Коновалова (гепатоцеребральная дистрофия, гепатолентикулярная дегенерация) – редкое генетически обусловленное заболевание, в основе которого лежит нарушение выведения меди из организма с избыточным ее накоплением, преимущественно в печени и в центральной нервной системе, с неблагоприятным исходом. Рецессивный ген, ответственный за развитие болезни, расположен на длинном плече 13-й хромосомы [16]. Депонирование меди обусловлено

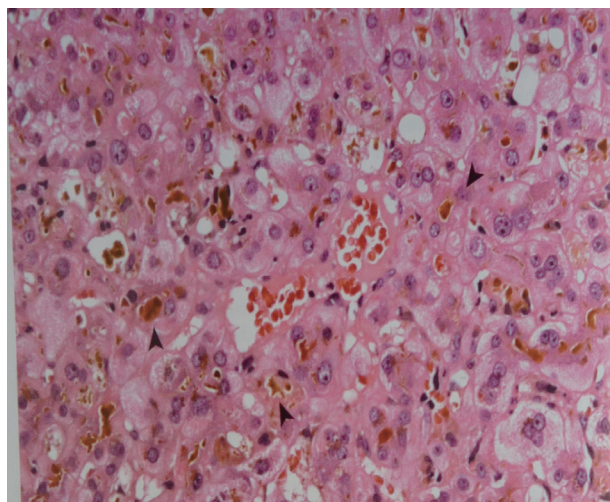


Рисунок 36. – Внутрпеченочный внутрпеченочный резко выраженный холестаз. Гидропическая и баллонная дистрофия, некробиоз и некроз гепатоцитов. Окр.: гематоксилином и эозином. $\times 400$

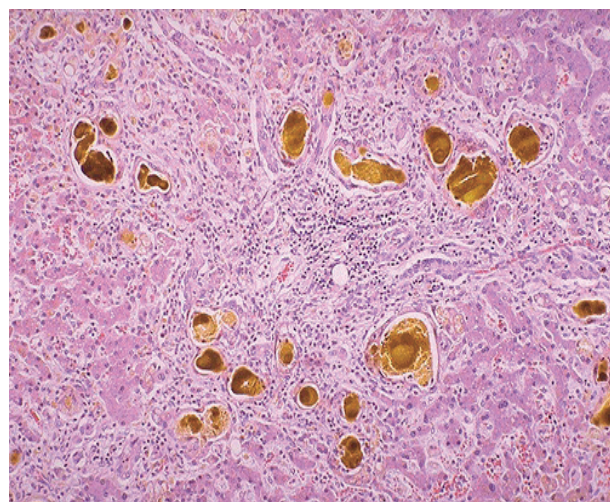
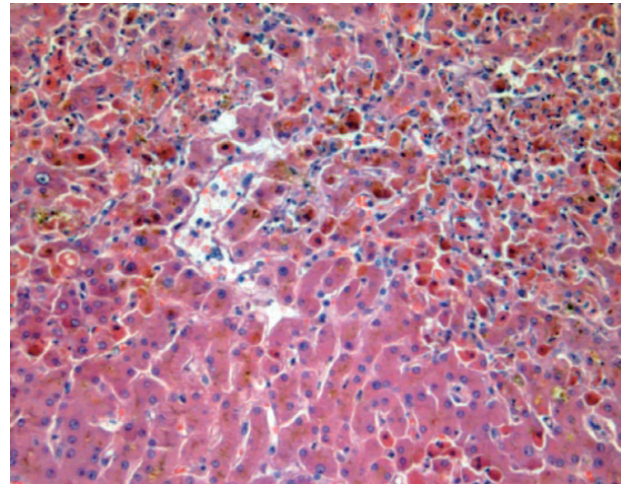
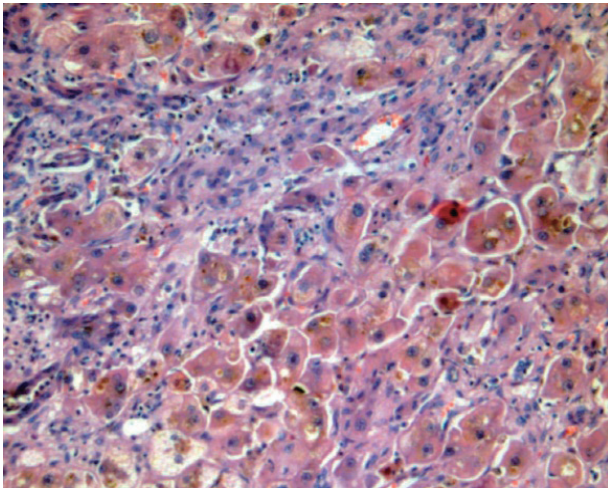


Рисунок 37. – Внепеченочный холестаз при желчнокаменной болезни: «озера» желчи в расширенных желчных протоках. Белковая дистрофия, некробиоз и некроз гепатоцитов. Диффузная лейкоцитарная инфильтрация. Окр.: гематоксилином и эозином. $\times 100$

пониженным образованием церулоплазмينا в печени, способного связывать медь в крови. В результате она откладывается в тканях. Различают печеночную, лентикулярную и гепатолентикулярную формы болезни. Течение болезни может быть фульминантным или медленно прогрессирующим. Поражение печени нередко проявляется фульминантной печеночной недостаточностью, острым и хроническим гепатитом. Хронический гепатит при болезни Вильсона характеризуется высокой активностью, выраженной желтухой и некрозом гепатоцитов и быстрой трансформацией в цирроз печени с характерными для него портальной гипертензией, асцитом и периферическими отеками. Гистологически при этом определяется микровезикулярная жировая дистрофия и коагуляционный некроз гепатоцитов (рис. 38, 39).



Рисунки 38 и 39. – Печень при болезни Вильсона-Коновалова (накопление меди, холестаза, некробиоз и некроз гепатоцитов). Окр.: гематоксилином и эозином. ×200

Выводы

Большинство морфологических изменений при различных дистрофиях являются обратимыми при условии их своевременной диагностики на ранних стадиях развития [2, 17]. Морфологическое исследование биоптатов печени,

основанное на синергическом подходе, с одновременным применением разных методов визуализации изменений в печени, позволяет повысить качество диагностики и дифференциальной диагностики разных видов дистрофий на разных стадиях развития [18, 19].

References

1. Strukov AI, Serov VV. Patologicheskaya anatomiya: uchebnik [Pathological anatomy: a textbook]. Paukova VS, editor. 6th ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 880 p. (Russian).
2. Canel GC, Korula J. Atlas of liver pathology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. 510 p.
3. Serov VV, Severgina LO. Morfologicheskie kriterii ocenki jetiologii, stepeni aktivnosti i stadii processa pri virusnyh hronicheskikh gepatitah V i S [Morphological criteria for the assessment of etiology, degree of activity and stage of the disease in viral chronic hepatitis B and C]. *Arhiv patologii* [Archive of Pathology]. 1996;58(4):61-64. (Russian).
4. Sato T, Takagi I. An electron microscopic study of specimen-fixed for longer periods in phosphate buffered formalin. *Journal of Electron Microscopy*. 1982;31(4):423-428. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jmicro.a050388>.
5. Glauert AM, Glauert RH. Araldite as embedding medium for electron microscopy. *Journal of Biophysical and Biochemical Cytology*. 1958;4(2):409-414.
6. Millonig GA. Advantages of a phosphate buffer for osmium tetroxide solutions in fixation. *Journal of Applied Physics*. 1961;32:1637-1643.
7. Watson ML. Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals. *Journal of Biophysical and Biochemical Cytology*. 1958;4:475-478.
8. Glauert AM, editor. Practical Methods in Electron Microscopy. Vol. 3, Pt. 1, Glauert AM. Fixation, degydration and embedding of biological specimens. New York: American Elsevier; 1975. 207 p.
9. Reynolds ES. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy. *The Journal of Cell Biology*. 1963;17:208-212.
10. Pokrovsky VI, Nepomnyashchikh GI, Tolokonskaya NP. Hronicheskij gepatit S: sovremennye predstavlenija o pato- i morfogeneze [Chronic hepatitis C: Modern notions of pathogenesis and morphogenesis. Concept of antiviral protection in hepatocytes]. *Bjulleten jeksperimentalnoj biologii i mediciny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 2003;135(4):364-376. (Russian).
11. Mezentseva GA. Morfogenez gepatita S: alteratsiya i regeneratsiya gepatotsitov v usloviyah persistiruyushey infektsii (patomorfologicheskoe, immunogistohimicheskoe i molekulyarno-biologicheskoe issledovanie bioplatov pecheni) [Hepatitis S morphogenesis: alteration and regeneration of hepatocytes in conditions of persistent infection (pathomorphological, immunohistochemical and molecular biological study of liver biopsy specimens)] [masters thesis]. Novosibirsk: Russian Academy of Medical Sciences, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Regional Pathology and Pathomorphology, 2005. 177 p. (Russian).
12. Sheptulina AF, Nekrasova TP, Ivashkin VT. Pacientka 54 let s kozhnym zudom i gemorragicheskoj sypju [The case of 54-year-old patient with pruritus and hemorrhagic rash]. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii i koloproktologii* [The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2015;6:110-117. (Russian).
13. Baker KR, Rice L. The amyloidosis: clinical features, diagnosis and treatment. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2012;8(3):3-7.
14. Makhlouf HR, Goodman ZD. Globular hepatic amyloid: an early stage in the pathway of amyloid formation: a study of 20 new cases. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2007;31:1615-1621.
15. Mikhaleva LM, Gioeva ZV, Rjoken K. Gistologicheskie i immunogistohimicheskie issledovanija v diagnostike amiloidoza pecheni [Histological and immunohistochemical examinations in the diagnosis of hepatic amyloidosis]. *Arhiv patologii* [Archive of Pathology]. 2015;77(4):11-16. (Russian).
16. Tsimmerman YaS. Bolezn Vilsona – gepatocerebralnaja distrofiya [Wilson's disease – hepatocerebral dystrophy]. *Klinicheskaja medicina* [Clinical Medicine]. 2017;95(4):310-315. (Russian).
17. Tsyrukunov VM, Matsiyuskaya NV, Lukashyk SP. HCV-infekcija [HCV-infection]. Minsk: Asar; 2012. 480 p. (Russian).
18. Tsyrukunov VM, Andreev VP, Kravchuk RI, Kandravovich IA. Klinicheskaja citologija pecheni: zvezdchatye kletki Ito [Clinical cytology of the liver: ITO stellate cells (hepatic stellate cells)]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2016;4(56):90-99. (Russian).
19. Tsyrukunov VM, Andreev VP, Prokopchik NI, Kravchuk RI. Klinicheskaja morfologija pecheni: displazija, apoptoz, regeneratsiya [Clinical morphology of the liver: displasia, apoptosis, regeneration]. *Gepatologija i gastrojenterologija* [Hepatology and Gastroenterology]. 2017;1(1):41-52. (Russian).

Поступила: 18.09.2017

Принята к печати: 25.09.2017