

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра патологической анатомии с судебной медициной

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ
к практическим занятиям для аспирантов**

образовательная программа подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению подготовки 06.06.01 биологические науки по специальности 03.03.04 Клеточная биология, цитология, гистология

Владикавказ, 2017

Методические рекомендации к практическим занятиям для ординаторов, проходящих подготовку по программе ординатуры по специальности 31.08.07 Патологическая анатомия разработаны и утверждены на заседании кафедры патологической анатомии с судебной медициной ФГБОУ ВО СОГМА МЗ РФ от 09.02.2017г протокол № 7

Составители: зав. каф., проф. Козырев К.М.
доцент Габуева А.А.
доцент Гиоева З.В.

Рецензенты:

Зав. кафедрой патофизиологии, профессор

И.Г. Джигоев

Зав. кафедрой нормальной и патологической анатомии животных, ФГБОУ ВПО ГГАУ
Министерства сельского хозяйства РФ,
доктор биологических наук, профессор

С.Г Козырев

Тема занятия: «Болезни печени, желчевыводящих путей и экзокринной части поджелудочной железы».

I. Цели:

Студент должен знать	• причины, механизмы развития и патологическую анатомию болезней печени; • морфологию синдрома печеночной недостаточности; • осложнения и исходы болезней печени; • причины, механизмы развития и морфологию болезней печени, их осложнения и исходы.
Студент должен уметь	• по макроскопическим и микроскопическим морфологическим признакам диагностировать и проводить дифференциальную диагностику болезней печени; • оценивать причины и механизмы развития болезней печени, их осложнений, а также значение их для организма.
Студент должен владеть	• Патологоанатомическими знаниями для понимания морфогенеза, и микроскопической диагностики заболеваний печени.

II. Необходимый уровень знаний:

а) из смежных дисциплин

1. Гистологическое строение тканей
2. Патолофизиологические аспекты туберкулезного процесса.

б) из текущего занятия

1. Причины, механизмы развития и морфологические проявления гепатозов, их осложнения и исходы.
2. Вирусный гепатит (типов А,В,С,Д,Е), этиология, патогенез, морфология, осложнения и исходы.
3. Цирроз печени, этиология, патогенез, морфология, осложнения и исходы.
4. Клинико-анатомическая характеристика рака печени.

III. Объект изучения:

Таблицы:

1. Постнекротический цирроз печени.
2. Токсическая дистрофия печени (стадия желтой дистрофии).

IV. Информационная часть

Болезни печени многообразны и могут быть **первичными и вторичными** (при других заболеваниях).

Благодаря широкому применению биопсии в диагностике заболеваний печени в последние годы получена возможность уточнить и дополнить наши представления о морфологических процессах, происходящих в печени на ранних этапах их развития. Это в свою очередь способствует ранней клинико-морфологической диагностике заболеваний и проведению патогенетически обоснованной терапии.

ГЕПАТОЗ - заболевание печени, характеризующееся дистрофией и некрозом гепатоцитов; он может быть как наследственным, так приобретенным.

Приобретенные гепатозы делятся на 1/острые - токсическая дистрофия или массивный прогрессирующий некроз печени. 2/хронические - жировой гепатоз.

Токсическая дистрофия прогрессирующий массивный некроз печени - острое реже хроническое заболевание, характеризующееся массивным некрозом печени и печеночной недостаточностью.

Этиология:

А. Экзогенные интоксикации (отравление недоброкачественными пищевыми продуктами, грибами, гелиотропом, фосфором, мышьяком и др.).

Б. Эндогенные интоксикации (токсикоз беременности, тереотоксикоз).

В. Злокачественная или некротическая форма болезни Боткина (молниеносная форма вирусного гепатита).

Патогенез. Основное значение придается гепатотоксическому действию яда (вируса). Определенную роль играют аллергические и аутоаллергические факторы.

Морфологические изменения различны в разные периоды болезни, обычно занимающий 3 недели.

В первые дни печень несколько увеличена, плотновата или дряблая, приобретает ярко-желтую окраску, как с поверхности, так и на разрезе. Затем печень прогрессивно уменьшается, становится дряблой, а капсула морщинистой; на разрезе ткань печени серая, глинистого вида. Микроскопически в первые дни отмечается жировая дистрофия гепатоцитов в центре долек, которая быстро сменяется их некрозом и аутолитическим распадом с образованием жира - белкового детрита. Прогрессируя, некротические изменения захватывают все отделы долек, лишь на периферии остается узкая полоса гепатоцитов в состоянии жировой дистрофии. Эта стадия называется стадией желтой дистрофией.

На 3-й неделе болезни печени продолжает уменьшаться, жир - белковый детрит подвергается фагоцитозу и рассасывается. В результате оголяется ретикулярная основа и печень становится красной (из-за полнокровных капилляров). Эта стадия называется стадией красной дистрофии. Отмечается: желтуха, увеличение лимфоузлов и селезенки, множественные кровоизлияния в кожу, слизистые и серозные оболочки, легкие, некроз эпителия канальцев почек, дистрофические и некробиотические изменения в поджелудочной железе и ЦНС. Больные умирают от печеночной, печеночно-почечной недостаточности. В исходе развивается постнекротический цирроз печени.

Хроническая токсическая дистрофия печени наблюдается в тех случаях, когда болезнь рецидивирует. В финале также развивается постнекротический цирроз печени.

Жировой гепатоз (жировая дистрофия, жировая инфильтрация печени, стеатоз печени)-хроническое заболевание, характеризующееся повышенным накоплением жира в гепатоцитах. Этиология:

1. Токсические воздействия на печень (алкоголь, инсектициды, некоторые лек.средства);
2. Эндокринно-метаболические нарушения (сахарный диабет, общее ожирение)
3. Нарушения питания (недостаточность липотробных факторов, употребление с пищей избыточные количества жиров и углеводов);
4. Гипоксия (сердечно-сосудистая недостаточность, анемия и т.д.).

Морфологически печень большая, желтая, или красно-коричневая, поверхность ее гладкая. В гепатоцитах определяется жир, относящийся по химическому составу к триглицеридам. Ожирение гепатоцитов может быть пылевидным, мелко и крупнокапельным - перстневидная клетка.

а/ дисселинированное ожирение-ожирению подвергаются единичные клетки;

б/ зональное ожирение - ожирению подвергаются группы гепатоцитов;

в/ диффузное ожирение - ожирению подвергаются вся паренхима печени.

1/центролобулярное ожирение развивается при интоксикациях и гипоксии.

2/перипортальное - при белково - витаминной недостаточности, общем ожирении;

Различают три стадии жирового гепатоза:

1/Простое ожирение, когда деструкция гепатоцитов не выражена и мезенхимально - клеточная реакция отсутствует;

2/Ожирение в сочетании с некробиозом гепатоцитов и мезенхимально - клеточной реакцией;

3/Ожирение с начинающейся перестройкой дольковой структуры печени. Третья стадия необратима и рассматривается как предцирротическая.

ОСТРЫЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

Вызываются вирусами гепатита А, В, С, D.

Гепатит А

(эпидемический гепатит, болезнь Боткина)

Характерной особенностью является преимущественное поражение печени и пищеварительного тракта.

Этиология и патогенез. Возбудителями этой формы острого гепатита являются вирусы А (HAV), В и дельта (HDV).

(HAV) – РНК- содержащий вирус гепатита А – вызывает *вирусный гепатит А*). Путь передачи инфекции фекально-оральный от больного человека или вирусоносителя, инкубационный период от 15 до 45 дней. Болезнь характеризуется эпидемическими вспышками. Характерны циклическая желтушная или безжелтушная формы. Течение гепатита А – острое, что исключает возможность развития цирроза печени. Носительства вируса и перехода в хронический гепатит не отмечается. Болезнь заканчивается выздоровлением и полной элиминацией вируса.

(HBV) способствует возникновению *вирусного гепатита В*, для которого характерной особенностью является чужеродный механизм передачи в результате:

- 1) инъекции;
- 2) переливания крови;
- 3) нанесения татуировки (сывороточный гепатит).

Источником инфекции является больной человек или вирусоноситель, инкубационный период продолжается 25–180 дней. Заболевание широко распространено во всех странах мира с явной тенденцией к его учащению.

(HDV) вызывает вирусный *дельта-гепатит*, который одновременно может возникать с вирусным гепатитом В и утяжелять его течение.

Гепатит В

Этиология и патогенез Вызывается ДНК- содержащим вирусом, включающим три антигенные детерминанты:

- 1) поверхностный антиген (HBsAg);
- 2) сердцевинный антиген (HbcAg) – связан с патогенностью вируса;
- 3) (HBeAg), который расценивается как маркер ДНК-полимеразы.

Полный вирион носит название «частица Дейна». Антигены вируса можно выявить в тканях с помощью селективных окрасок:

- 1) альдегидфуксином;
- 2) орсеином;
- 3) и иммуногистохимических методов с применением антисывороток:
 - а) HBsAg;
 - б) HbcAg; в) HBeAg.

Определение антигенов вируса в сыворотке и клетках печени имеет важное диагностическое значение. Так, HBsAg является показателем носительства вируса (при определении спустя полгода от начала заболевания), а наличие HBeAg в гепатоцитах указывает на репликационную активность вируса.

Наиболее признанной является вирусно-иммуногенетическая теория патогенеза вирусного гепатита В, согласно которой многообразие его форм связывают с особенностями иммунного ответа на внедрение вируса.

Аутоиммунизация связана со специфическим печеночным липопротеином, возникающим в результате репликации вируса в гепатоцитах и выступающим в роли

аутоантигена. Иммунный цитолиз приводит к некрозу, который может захватывать различную площадь паренхимы печени.

Гепатит С

Вызывается РНК вирусом. Путь передачи парентеральный, составляет основную массу «трансфузионного» вирусного гепатита. Инкубационный период 15–150 дней. Отличается быстрым прогрессированием с переходом в хронические формы гепатита.

Гепатит D

Вирус гепатита D – дефектный РНК-вирус, который реплицируется и вызывает заболевание только при наличии вируса гепатита В. Болезнь протекает очень тяжело. Эта форма гепатита рассматривается как суперинфекция

Патологическая анатомия. Макроскопически в стадии разгара острого вирусного гепатита печень:

- 1) становится увеличенной;
- 2) плотной;
- 3) красной (большая красная печень);
- 4) капсула ее напряжена.

Микроскопически отмечается:

- 1) гидропическая дистрофия гепатоцитов;
- 2) очаговый некроз отдельных гепатоцитов в виде поражения:
 - а) малых групп клеток;
 - б) больших групп клеток.
- 3) образование телец Каунсильмена путем апоптоза*
- 4) инфильтрация портальной и долевой стромы:
 - а) лимфоцитами;
 - б) макрофагами;
 - в) плазматическими клетками;
 - г) палочкоядерными лейкоцитами (незначительная примесь).
- 5) пролиферация звездчатых ретикулоэндотелиоцитов;
- 6) различной степени выраженности холестаза;
- 7) регенерация гепатоцитов (появление двуядерных клеток).

Характерен выход клеток инфильтрата из портальной стромы в паренхиму печеночной дольки, разрушающие гепатоциты пограничной пластинки, что ведет к появлению перипортальных ступенчатых некрозов и переполнению желчных капилляров в различных отделах долек. Все это сопровождается разрушением мембран гепатоцитов, что ведет к «ферментативному взрыву» при острых формах вирусного гепатита, повышению в сыворотке крови активности aminотрансфераз – маркеров клеточного цитолиза.

Классификация. Выделяют несколько клинко-анатомических форм вирусного гепатита:

- 1) острую циклическую желтушную, характерную для гепатита А;
- 2) безжелтушную – с минимально выраженной патоморфологией;
- 3) некротическую:
 - а) злокачественную;
 - б) фульминантную с массивными некрозами;
 - в) молниеносную.
- 4) холестатическую с поражением мелких желчных протоков.

Различают несколько типов некроза гепатоцитов при вирусном поражении печени:

1. пятнистые, при которых некроз имеет характер:
 - а) колликативного;
 - б) коагуляционного.

2. ступенчатые, обусловленные периполезом или эмпириоплезом лимфоцитов;
3. сливающиеся, которые могут быть:
 - 1) мостовидными:
 - а) центроцентральные;
 - б) центропортальные;
 - в) портопортальные.
 - 2) субмассивными (мультилобулярными);
 - 3) массивными.

Исходы острого вирусного гепатита:

1. Выздоровление с восстановлением структуры и функции печени. В этой стадии макроскопически (4–5-я неделя заболевания) печень приобретает нормальные размеры, уменьшается ее полнокровие капсула несколько утолщена, тусклая, между капсулой и брюшиной встречаются небольшие плотные спайки. Микроскопически отмечается восстановление балочной архитектоники долек печени, уменьшение выраженности дистрофических и некротических изменений, определяются признаки регенерации гепатоцитов, проявляющиеся в появлении двуядерных печеночных клеток. Гистиоцитарный и лимфомакрофагальный воспалительный инфильтрат в портальных трактах и в дольках приобретает очаговый характер. На месте некрозов печеночных клеток отмечается огрубение ретикулярной стромы и разрастание коллагеновых волокон, пучки которых находят также в перисинусоидальных пространствах.

2. Переход в хронический гепатит и цирроз – при В, С, Д.

3. Смерть от острой печеночной или нередко печеночно-почечной недостаточности, что нередко наблюдается при молниеносной форме В, С.

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ

Хронический гепатит – это воспалительное заболевание печени, которое длится более 6 месяцев без признаков разрешения.

Этиология. Причиной хронического гепатита могут быть различные факторы. Наиболее частыми являются:

- вирусы гепатита, особенно В и С;
- алкоголь;
- лекарственные препараты (метилдопа, оксифенизатин, галотан, изониазид, нитрофурантоин и др.);
- аутоиммунные процессы;
- болезнь Вильсона;
- недостаточность α_1 -антитрипсина.

Классификация. По гистологическому принципу хронический гепатит делится на:

- хронический персистирующий гепатит (ХПГ);
- хронический активный гепатит (ХАГ).

Эта классификация не является чисто морфологической, т.к. каждый из этих вариантов имеет и определенное клиническое отражение: активность процесса, выраженность симптомов, прогноз. Хронический гепатит является неспецифическим проявлением многих хронических заболеваний печени. Для дифференциальной диагностики используется большое количество гистологических, лабораторных и клинических исследований, которые просуммированы в таблице 4.

Таблица 4. Основные диагностические критерии хронических заболеваний печени

Заболевание	Признаки		
	Серологические	Биохимические	Биопсия
"Люпоидный" гепатит	Антитела против гладкомышечных	Повышение уровня IgG и трансаминаз	Розетки из клеток печени и

	клеток и антиядерный фактор		плазмоциты
Хронический В вирус-ный гепатит	HBsAg, HBeAg	Повышение уровня трансаминаз	Пограничные некрозы
Хронический С вирусный гепатит	Антитела против ВГ-С и РНК ВГ-С	Повышение уровня трансаминаз	Жировая дистрофия и инфильтрация синусоид
Первичный билиарный цирроз	Антимитохондриальные антитела	Повышение уровня IgM и щелочной фосфатазы	Сужение и облитерация междольковых протоков и гранулемы
Алкогольный цирроз		Повышение уровня IgA и γ -глутамилтрансферазы	Гиалин Мэллори и жировая дистрофия
Болезнь Вильсона		Снижение уровня церулоплазмينا	Избыток меди
Недостаточность α_1 -антитрипсина		Снижение уровня α_1 -антитрипсина	Гиалиновые включения в гепатоцитах
Гемохроматоз		Повышение уровня ферритина	Накопление гемосидерина

Хронический персистирующий гепатит

Хронический персистирующий гепатит характеризуется:

- лимфоцитарной инфильтрацией только портальных трактов;
- сохранением нормальной архитектоники печени;
- отсутствием или редким некрозом клеток печени;
- хорошим прогнозом.

Обычно при хроническом персистирующем гепатите наблюдается излечение даже без специфического лечения. Исключение составляет ХПГ при вирусном гепатите С, при котором часто наблюдается прогрессия до ХАГ и цирроза.

Хронический активный гепатит

Хронический активный гепатит характеризуется:

- пограничными (по периферии дольки на границе с портальными трактами) и мостовидными (некроз двух долек с вовлечением портального тракта, лежащего между ними) некрозами;
- инфильтрацией портальных трактов и паренхимы печени;
- высоким риском развития цирроза печени.

Микроскопически достоверным признаком ХАГ являются пограничные некрозы, которые являются результатом воспалительной деструкции клеток печени, расположенных рядом с воспаленным портальным трактом. Это приводит к постепенному уменьшению числа клеток в долке и нарушении нормальной архитектоники печени. Иногда при биопсии обнаруживаются специфические признаки, указывающие на причину ХАГ: гиалин Мэллори при алкоголизме, большое количество плазмоцитов и “розеток” из набухших эпителиальных клеток при “люпоидном” нефрите.

Алкогольный гепатит

Алкоголь (этиловый спирт) является частой причиной острого и хронического повреждения печени. Поражение печени происходит в результате следующих механизмов:

- клетки печени начинают извлекать энергию из более доступного источника – алкоголя, при этом останавливаются процессы окисления жирных кислот, которые являются источником энергии в норме, в результате чего они накапливаются в клетке, т.е. развивается жировая дистрофия;
- алкоголь, являющийся по сути дела токсином, накапливаясь в клетке, приводит к ее повреждению, развивается воспалительная реакция вокруг погибших клеток;
- алкоголь стимулирует выработку коллагена, что ведет к фиброзу, который в первую очередь наблюдается в портальных трактах и/или терминальных венулах.

Подсчитано, что алкогольный цирроз развивается при ежедневном употреблении в течение 5 лет более 120 г этилового спирта для мужчин и 90 г – для женщин.

При биопсии наблюдаются следующие изменения:

- жировая дистрофия гепатоцитов;
- острый гепатит с накоплением гиалина Мэллори;
- нарушение архитектоники печени: портальный, а затем общий цирроз печени.

Жировая дистрофия наиболее выражена в гепатоцитах, которые расположены вокруг центральной вены. Она является неспецифическим изменением, т.к. наблюдается и при другой патологии печени. Более специфичным является накопление в гепатоцитах гиалина Мэллори, который образуется в результате накопления промежуточных филаментов. Иногда развивается острое воспаление, которое является неблагоприятным прогностическим фактором, т.к. обычно оно предвещает быстрое развитие цирроза печени.

Хронические заболевания печени, лежащие в основе хронического гепатита

К ним относятся:

- перегрузка печени железом (гемохроматоз);
- болезнь Вильсона (гепатолентикулярная дегенерация);
- недостаточность α_1 -антитрипсина;
- аутоиммунные заболевания печени:
 - аутоиммунный (“люпоидный”) гепатит;
 - первичный билиарный цирроз.

Гемохроматоз развивается в результате избыточного накопления в печени гемосидерина – богатого железом белка.

Болезнь Вильсона

Болезнь Вильсона является редким врожденным заболеванием, передающимся аутосомно-доминантно, при котором наблюдается накопление меди в печени и базальных ядрах головного мозга. Распространенность болезни Вильсона составляет 1 на 30000. В основе заболевания лежит нарушение экскреции меди гепатоцитами в желчь. В результате накопления меди в печени развивается хронический гепатит, прогрессирующий в цирроз печени. В результате накопления меди в головном мозге развиваются прогрессирующие неврологические нарушения. Медь накапливается в базальных ядрах (особенно в лентикулярном ядре), таламусе, красных ядрах, зубчатом ядре мозжечка, в этих ядрах наблюдается атрофия, небольшое окрашивание в коричневый цвет и образование небольших полостей. При микроскопии обнаруживается уменьшение числа нейронов в результате хронического некроза клеток, реактивная астроцитарная пролиферация. В результате накопления меди в крови может наблюдаться гемолиз эритроцитов.

Микроскопические изменения в печени. На ранней стадии, до развития цирроза, в печеночных клетках развивается жировая дистрофия. Ядра клеток

увеличены и выглядят “пустыми” в результате накопления в них гликогена. При электронной микроскопии обнаруживается значительный плеоморфизм митохондрий, увеличение в 40 раз количества меди в лизосомах, увеличение и нарушение формы пероксисом. Скорость прогрессии значительно варьирует. У некоторых пациентов обнаруживается слабая очаговая инфильтрация мононуклеарами, у других – признаки хронического активного гепатита, приводящего к некрозу клеток печени и быстрой прогрессии с развитием цирроза печени. В исходе заболевания развивается крупноузловой цирроз печени. Для обнаружения избыточной меди используются специальные окраски, например, рубановой кислотой.

Клинически диагноз болезни Вильсона ставится по совокупности нарушений функции печени и нервной системы, а также при присутствии характерных колец Кайзера-Флейшера на роговице глаза. Диагноз подтверждают при обнаружении снижения уровня церрулоплазмينا в крови. Для лечения заболевания применяется пеницилламин, который образует хелатные комплексы с медью, которые затем выводятся из организма почками.

Недостаточность α_1 -антитрипсина

Недостаточность α_1 -антитрипсина является генетически обусловленным заболеванием, которое проявляется панацинарной эмфиземой легких и хроническим поражением печени. α_1 -антитрипсин является мощным антипротеазным ферментом, который имеет наибольшее значение в дезактивации эластаз, выделяемых нейтрофилами. Этот фермент кодируется в 14 хромосоме, его генный locus характеризуется значительным полиморфизмом: установлено более 70 аллелей. Поэтому этот фермент отличается значительной вариабельностью, различные его вариации могут быть определены при электрофорезе. Наиболее распространенным является М-вариант, который обнаруживается у 80% людей. Генотип для индивидуума, гомозиготного по данной аллели, обозначают как PiMM (Pi от англ. *protease inhibitor* – ингибитор протеаз). Значительные нарушения происходят при наличии Z-изоформы гена, как при гомозиготности, так и гетерозиготности (генотип PiZ-). Фермент, синтезируемый в данном случае, отличается от М-типа заменой лизином глутаминовой кислоты в 342 позиции. В норме глутаминовая кислота в 342 позиции образует связь с лизином в позиции 290. В результате замены аминокислоты этот мост разрывается, что приводит к изменению конформации молекулы. В результате этого Z-форма фермента не может экскретироваться печеночными клетками, и она накапливается в клетках в виде эозинофильных включений, особенно в клетках по периферии дольки. Эти включения хорошо окрашиваются при ШИК-реакции и не расщепляются диастазой. Это означает, что данные включения являются гликопротеидными по природе.

Аутоиммунный "люпоидный" гепатит

"Люпоидный" гепатит чаще встречается у женщин и микроскопически характеризуется наличием большого количества плазматических клеток и образованием набухшими гепатоцитами розеток. Данное состояние не имеет никакого отношения к системной красной волчанке, однако при нем также обнаруживаются антиядерные антитела. Также часто обнаруживаются антитела против гладкомышечных клеток. Также обнаруживается повышение концентрации IgG и трансаминаз в крови.

Первичный билиарный цирроз

Название данного заболевания является неточным, однако, оно все еще широко применяется. Более точным является **хронический негнойный деструктивный холангит**. Наиболее часто он развивается у женщин среднего возраста (90% больных – женщины, из них 75% имеют возраст 40-59 лет). Встречается заболевание довольно редко: 3,7–14,4 случаев на 100000. В патогенезе заболевания основную роль имеют антимитохондриальные антитела, которые обнаруживаются у 95% больных. Эти антитела реагируют не только с митохондриями человека, но и с таковыми некоторых

микроорганизмов, например, *Enterobacteriaceae*, поэтому появилась гипотеза об этиологической роли и/или участии этих бактерий в патогенезе заболевания.

Заболевание развивается по следующим стадиям:

- аутоиммунная деструкция эпителия желчных протоков, особенно небольших протоков, вокруг которых обнаруживаются лимфоцитарные инфильтраты и гранулемы. В поврежденных протоках наблюдается набухание выстилающего эпителия и разрывы базальной мембраны;
- затем развивается холестаз, особенно в перипортальной зоне, наблюдается пролиферация небольших протоков, которые необходимы для замены разрушенных;
- развиваются нарушения архитектоники печени в результате перипортального и мостовидного некроза клеток печени, на месте которых развивается фиброз;
- развитие цирроза печени.

На поздних стадиях в печени также накапливается медь в результате нарушения выведения ее с желчью.

В дополнение к гистологическим изменениям наблюдаются следующие признаки заболевания:

- повышение в плазме уровня щелочной фосфатазы и IgM;
- антимитохондриальные антитела в плазме;
- зуд кожи, желтуха и ксантелазмы;
- повышение риска развития язв 12-перстной кишки в результате снижения содержания в кишке щелочных компонентов желчи;
- развитие остеопороза и остеомалации в результате нарушения всасывания витамина D из-за недостатка желчных кислот и стеатореи.

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

Печень обладает значительной регенераторной способностью, поэтому даже после обширного поражения печени может быть восстановлена нормальная архитектура и функция ее. Однако если поражение клеток повторяется многократно или возникают сильные нарушения архитектуры, например, после мостовидных некрозов, развивается цирроз печени.

Цирроз печени – заболевание неспецифическое; оно является конечной стадией заболеваний, приводящих к хроническому повреждению клеток печени. Цирроз печени – состояние неревверсивное, при нем наблюдается нарушение архитектуры печени в виде фиброза и узловой регенерации. Количество соединительной ткани резко возрастает и клетки печени не формируют ацинусы и дольки, а регенерируют в виде узелков, не имеющих правильной структуры дольки.

Классификация. Цирроз печени классифицируется по морфологическому и этиологическому принципу. По **морфологическим признакам цирроз** классифицируется на:

- **мелкоузловой** – узлы до 3 мм в диаметре;
- **крупноузловой** – узлы более 3 мм в диаметре.

Наиболее часто причиной мелкоузлового цирроза является алкоголизм. При **крупноузловом циррозе, независимо от причины, наблюдается повышение риска развития рака печени.**

По **этиологическому принципу циррозы** делятся на:

- вирусный (вирусный гепатит В и С);
- алкогольный;
- при гемохроматозе;
- аутоиммунный (“люпоидный” гепатит и первичный билиарный цирроз);
- в результате обструкции желчевыводящих путей;
- при болезни Вильсона.

Если выяснить причину невозможно, говорят о “криптогенном” циррозе, однако по мере развития науки все меньше случаев попадают в данную группу.

Морфологические признаки цирроза:

- нарушение долькового строения печени;
- дистрофия гепатоцитов (гидропическая, баллонная, жировая);
- некроз гепатоцитов;
- наличие узлов регенератов – ложных долек (усиление регенерации, наличие митозов и амитозов гепатоцитов);
- диффузный фиброз (разрастание соединительной ткани).

Различают три **морфогенетических типа** цирроза:

- постнекротический;
- портальный;
- смешанный.

Постнекротический цирроз развивается в результате массивных некрозов печеночной паренхимы. Участки некроза замещены плотной рубцовой тканью. Патогномоничным морфологическим признаком для этого цирроза является сближение портальных триад и центральных вен. Ложные дольки состоят из новообразованной печеночной ткани и содержат множество многоядерных печеночных клеток. Для гепатоцитов характерны белковые дистрофии, липиды в них обычно не выявляются. Отмечается холестаз, пролиферация холангиол. Макроскопически печень уменьшена в размерах, плотная, с крупными узлами, разделенными широкими и глубокими бороздами. Это крупноузловой цирроз. Для него характерны ранняя гепатаргия (печеночная недостаточность) и поздняя портальная гипертензия.

Портальный цирроз характеризуется однородностью микроскопической картины – тонкопетливой соединительнотканной сетью и малой величиной ложных долек. При этом циррозе микроскопически чаще всего выявляются признаки хронического воспаления и жировая дистрофия гепатоцитов. Макроскопически печень маленькая, плотная, зернистая или мелкобугристая. Это мелкоузловой цирроз. Портальный цирроз развивается медленно (в течение многих лет), чаще всего при хроническом алкоголизме. Истинным портальным циррозом является первичный билиарный цирроз. Печень при **первичном билиарном циррозе** увеличена, плотная, на разрезе серо-зеленая, поверхность ее гладкая либо мелкозернистая. При **вторичном билиарном циррозе**, обусловленном обструкцией желчных путей камнем, опухолью, или инфекцией желчных путей и развитием халангита (холангитический цирроз), печень увеличена, плотная, зеленого цвета, на разрезе с расширенными, переполненными желчью протоками.

Смешанный цирроз обладает признаками как постнекротического, так и портального цирроза.

Внепеченочные признаки цирроза печени:

- желтуха;
- геморрагический синдром;
- склероз воротной вены (как результат портальной гипертензии расширение и истончение порто-кавальных анастомозов);
- асцит;
- спленомегалия.

При развитии гепаторенального синдрома выявляется иммунокомплексный гломерулонефрит и известковые метастазы. В головном мозге дистрофические изменения нейронов.

Осложнения. Наиболее важными являются печеночная недостаточность, портальная гипертензия и печеночноклеточный рак.

В результате печеночной недостаточности наблюдается снижение синтеза альбуминов, факторов свертывания крови и других белков крови. Нарушается

разрушение эндогенных продуктов, таких как гормоны, азотсодержащих веществ и т.д. Развивается энцефалопатия в результате нарушения детоксикации азотсодержащих веществ, синтезируемых бактериями в просвете кишечника; которые действуют как медиаторы (“ложные нейротрансмиттеры”) в ЦНС. Часто развивается почечная недостаточность (гепаторенальный синдром).

В результате нарушения разрушения стероидных гормонов развивается вторичный альдостеронизм, который проявляется задержкой жидкости и ионов натрия, а у мужчин исчезают вторичные половые признаки, развивается гинекомастия в результате гиперэстрогенемии. Также в результате гиперэстрогенемии развиваются “сосудистые звездочки” на коже.

Цирроз печени является наиболее распространенной причиной портальной гипертензии. При циррозе портальная гипертензия (>7 мм рт.ст.) возникает в результате комбинации следующих факторов: повышенного кровотока в портальной вене, повышенного сопротивления в сосудах печени, артерио-венозного внутрипеченочного шунтирования. В результате портальной гипертензии развивается варикозное расширение вен пищевода и геморроидальных вен, а также развивается асцит. Варикозное расширение вен пищевода является наиболее опасным осложнением, т.к. тонкие вены пищевода легко разрываются, в результате чего развивается порой фатальное кровотечение. Также характерно расширение вен на передней брюшной стенке в виде “головы медузы Горгоны”. Еще одним грозным осложнением портальной гипертензии является тромбоз портальной вены.

Цирроз печени является предопухолевым состоянием; при нем повышается риск развития печеночноклеточного рака. Опухоль часто является мультифокальной.

РАК ПЕЧЕНИ

Рак печени для европейского и североамериканского континентов — относительно редкая опухоль. Африка и Азия относятся к регионам с высокой частотой рака печени.

К **этиологическим факторам** относят радиоактивные вещества (торотраст), стероидные гормоны, афлатоксин (ядовитый метаболит, производимый грибом *Aspergillus flavus*, который, как предполагается, является основной причиной рака печени у людей). Гриб растет на неправильно хранимом продовольствии, особенно зерне и арахисе. В Африке поступление больших количеств его с пищей является причиной высокой заболеваемости гепатоцеллюлярным раком.

У мужчин рак печени встречается в 2 раза чаще, чем у женщин. Нередко сочетается с циррозом печени. Обычно локализуется в правой доле печени в области ворот или ближе к диафрагмальной поверхности.

Предраковые состояния: циррозы печени, хронические воспалительные процессы с пролиферацией и дисплазией гепатоцитов.

Макроскопически выделяют две основные формы:

- узловую;
- диффузную.

Чаще встречается массивный солитарный узел или узел с внутрипеченочными метастазами. Цвет опухолевой ткани зависит от секреции желчи, участков некроза, кровоизлияний и может меняться от серовато-белого до зеленовато-коричневого.

По **гистогенезу** рак печени делят на:

- гепатоцеллюлярный (печеночно-клеточный);
- холангиоцеллюлярный (из эпителия желчных протоков).

Метастазирует рак печени лимфогенно в перипортальные лимфатические узлы, брюшину. Реже — Гематогенно в саму печень, легкие, в кости.

Осложнения. Частым осложнением рака печени является гепатаргия (печеночная недостаточность), кахексия, иногда возможно кровотечение в брюшную полость из распадающихся опухолевых узлов.

V. Практическая работа:

VI Контрольные вопросы по изучаемой теме:

1. Причины, механизмы развития и морфологические проявления гепатозов, их осложнения и исходы.
2. Вирусный гепатит (типов А,В,С,D,E), этиология, патогенез, морфология, осложнения и исходы.
3. Цирроз печени, этиология, патогенез, морфология, осложнения и исходы.
4. Клинико-анатомическая характеристика рака печени.

VII Учебные задачи:

Задача № 1.

Больной 38 лет длительное время страдает хроническим алкоголизмом. При обследовании печень увеличена в размерах, плотная, бугристая. На передней брюшной стенке отмечается расширение венозных сосудов. Резко увеличена селезенка.

1. Диагностируйте основное заболевание.
2. Перечислите ведущие клинические синдромы заболевания.
3. Какие изменения могут быть обнаружены при микроскопическом исследовании селезенки?

Ответ:

- 1) цирроз печени
- 2) синдром портальной гипертензии, гепатолиенальный синдром
- 3) застойное венозное полнокровие (склероз красной пульпы), склеропигментные узелки

Задача № 2.

Задача 3 У больного 62 лет, длительное время страдающего сахарным диабетом, при обследовании выявлено увеличение печени. При лабораторном обследовании в крови отмечено повышенное содержание печеночных ферментов, а также липопротеидов и триглицеридов.

1. Какое заболевание печени может быть диагностировано у больного?
2. Какие микроскопические изменения могут быть выявлены во II стадии этого заболевания?
3. Назовите возможный вариант исход.

Ответ:

- 1) жировой гепатоз
- 2) тотальное ожирение гепатоцитов, мезенхимально-клеточная реакция
- 3) цирроз печени

VIII. Контрольные тесты:

1. КАКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ПЕЧЕНИ СЧИТАЕТСЯ ПРЕДРАКОВЫМ:

1. острый гепатоз
2. хронический гепатоз
3. цирроз печени
4. белковая дистрофия
5. венозное полнокровие

2. НАИБОЛЕЕ ХАРАКТЕРНЫЙ МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ ПРИЗНАК ОСТРОГО АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТА:

1. алкогольный гиалин
2. алкогольный стеатоз
3. алкогольный амилоид
4. алкогольный фактор
5. алкогольный склероз

3. КАКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ТКАНИ ПЕЧЕНИ ПРЕОБЛАДАЮТ ПРИ ГЕПАТОЗАХ:

1. некроз и дистрофия
2. воспаление
3. патологическая регенерация
4. опухолевая прогрессия
5. метаплазия

4. КАКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ТКАНИ ПЕЧЕНИ ПРЕОБЛАДАЮТ ПРИ ЦИРРОЗЕ:

1. некроз и дистрофия
2. воспаление
3. патологическая регенерация
4. опухолевая прогрессия
5. метаплазия

5. КАКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ТКАНИ ПЕЧЕНИ ПРЕОБЛАДАЮТ ПРИ ГЕПАТИТАХ:

1. некроз и дистрофия
2. воспаление
3. патологическая регенерация
4. опухолевая прогрессия
5. метаплазия

6. ВЫБЕРИТЕ МАКРОСКОПИЧЕСКУЮ ФОРМУ РАКА ПЕЧЕНИ:

1. узловатый
2. бугристый
3. полипозный
4. язвенный
5. аденоматозный

7. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ФОРМА ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА:

1. хроническая, некротическая
2. токсико-аллергическая, токсическая
3. септическая, асептическая
4. интерстициальная, гастритическая
5. функциональная, дисфункциональная

8. КАКОЙ ВИД ЖЕЛТУХИ ХАРАКТЕРЕН ДЛЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА:

1. подпеченочная
2. надпеченочная
3. печеночная
4. смешанная
5. механическая

9. ПРИЗНАКИ СИНДРОМА ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ:

1. асцит, варикозное расширение вен пищевода

2. анемия, гепатомегалия
3. кахексия, спленомегалия
4. желтуха, печеночная кома
5. геморрагический синдром

10. МАКРОСКОПИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ:

1. вирусный, алкогольный
2. крупноузловой, мелкоузловой
3. монолобулярный, мультилобулярный
4. зернистый, морщинистый
5. застойный, дисциркуляторный

11. ЗАБОЛЕВАНИЕ, ПРИ КОТОРОМ ЧАСТО РАЗВИВАЕТСЯ ЖИРОВОЙ ГЕПАТОЗ:

1. хронический алкоголизм
2. гликогеноз
3. вирусный гепатит
4. гипертоническая болезнь
5. рак печени

12. ПУТИ ЗАРАЖЕНИЯ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ:

1. воздушно-капельный, трансмиссивный
2. алиментарный, парентеральный
3. контактный, аэрогенный
4. при укусах животных, аэрогенный
5. при укусах насекомых, контактный

13. МАКРОСКОПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕЧЕНИ ПРИ ОСТРОЙ ТОКСИЧЕСКОЙ ДИСТРОФИИ (СТАДИЯ ЖЕЛТОЙ ДИСТРОФИИ):

1. печень уменьшена, дряблая
2. печень увеличена, плотная
3. печень уменьшена, бурая
4. печень увеличена, бугристая поверхность
5. мускатная печень

14. ОСНОВНЫЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЕДУЩИЕ К РАЗВИТИЮ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ:

1. токсический, токсико-аллергический
2. бактериальная инфекция
3. вирус гепатита, алкоголь
4. наследственные нарушения обмена веществ
5. алиментарный, эндокринный фактор

15. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРОГО АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТА:

1. гидропическая дистрофия гепатоцитов, лимфомакрофагальная инфильтрация
2. нарушение балочного строения печени
3. сближение триад, коллапс стромы
4. жировая дистрофия гепатоцитов, инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами
5. образование телец Каунсильмена

16. МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ ВИД ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА:

1. персистирующий
2. медикаментозный
3. желтушный
4. алкогольный

5. вирусный

17. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА:

1. циклическая желтушная, безжелтушная
2. гепатомегалическая, сферическая
3. печеночная, почечная
4. дистрофическая, атоническая
5. обструктивная, дилатационная

18. НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ ВИДЫ ДИСТРОФИИ ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ:

1. жировая, углеводная
2. гиалиново-капельная
3. гидropическая, баллонная
4. слизистая, водяная
5. гликогенная, мукоидная

19. МАКРОСКОПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСНОГО (ПОСТНЕКРОТИЧЕСКОГО) ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ:

1. поверхность крупноузловая, размеры уменьшены
2. размеры увеличены, поверхность мелкоузловая
3. поверхность гладкая, паренхима бурого цвета
4. мускатная печень
5. печень увеличена, зеленого цвета

20. СТАДИЯ ТОКСИЧЕСКОЙ ДИСТРОФИИ ПЕЧЕНИ:

1. разгара заболевания
2. компенсации
3. желтой дистрофии
4. выздоровления
5. шоковая

IX. ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ПО ТЕМЕ:

“Болезни печени”

1-3	2-1	3-1	4-3	5-2	6-1	7-1	8-3	9-1	10-2
11-1	12-2	13-1	14-3	15-4	16-1	17-3	18-3	19-1	20-3

X. Литература.

1. А.И.Струков, В.В.Серов. Патологическая анатомия: учебник/ М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014
2. М. А. Пальцев, Н. М. Аничков, М.Г. Рыбакова/ Руководство к практическим занятиям по патологической анатомии/ М.: Медицина, 2002
3. М.А. Пальцев А.Б.Пономарев/ Атлас по патологической анатомии М.: Медицина, 2005.
4. Практикум по общей патологической анатомии К.М. Козырев, К.Д. Салбиев, А.А.Епхиев Владикавказ: Проект пресс, 2006
5. Г.З. Лекоев. Цикл лекций по патологической анатомии. Владикавказ, 2010
6. Учебник в 2-х томах М.А. Пальцев, Н.М Аничков. Патологическая анатомия М.: Медицина, 2005
7. Электронная библиотека медицинского вуза www.Studmedlib.ru