

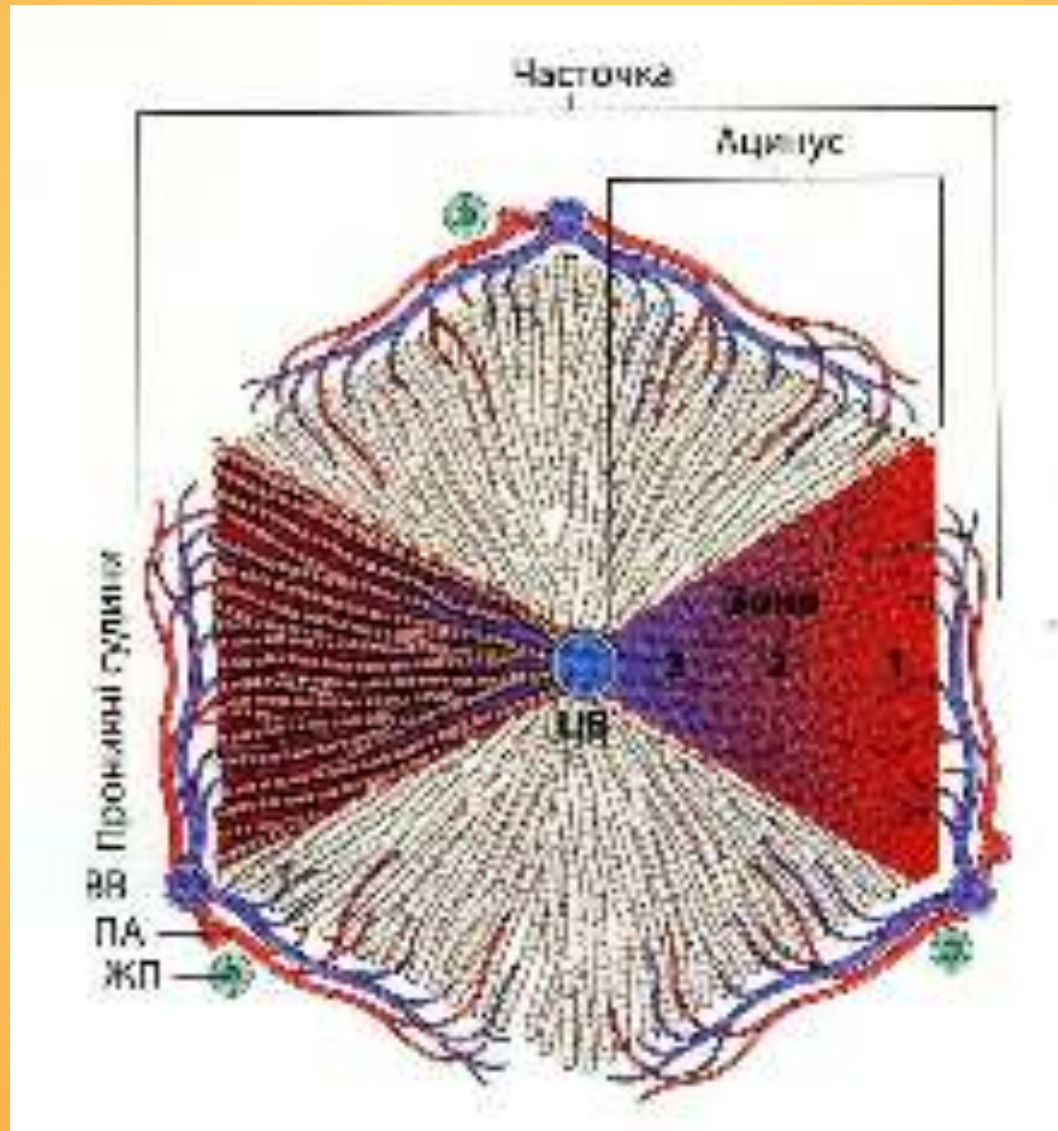


**Патоморфологія хвороб печінки, жовчного міхура та підшлункової залози**

**Лектор - д.мед.н, доц. Роман Москаленко**

**2020**

# Структурно-функціональні одиниці печінки



# Лабораторні «печінкові» показники

Категорія дослідження	Показник, який визначають у крові <sup>1</sup>
Цілість гепатоцитів	Цитозольні печінково-клітинні ферменти <sup>2</sup> <i>Аспартатамінотрансфераза</i> <i>Аланинамінотрансфераза</i> <i>Лактатдегідрогеназа</i>
Функція виділення жовчі	Речовини, які звичайно секретуються у жовч <sup>2</sup> <i>Білірубін сироватки крові</i> <i>зв'язаний; некон'югований; плаз. кон'югований</i> <i>дрямий; кон'югований</i> <i>Білірубін сечі</i> <i>Жовчні кислоти сироватки</i> <i>Ферменти плазматичної мембрани (унаслідок ушкодження жовчних проточок) <sup>2</sup></i> <i>Лужна фосфатаза сироватки</i> <i>γ-Глутамілтрансфераза сироватки</i>
Функції гепатоцитів	Білки, які секретуються в кров <i>Альбумін сироватки <sup>2</sup></i> <i>Протромбін (протромбіновий час) <sup>2</sup></i> <i>Тромбеластин (частковий тромбластиновий час) <sup>2</sup></i> <i>Обмін речовин у гепатоцитах</i> <i>Аміак сироватки <sup>2</sup></i> <i>Амінопринний діодський тест (деметилування) <sup>2</sup></i>

<sup>1</sup> Курсивом виділено дослідження, які виставляють найчастіше.

<sup>2</sup> Підвищення рівня свідчить про захворювання печінки.

<sup>3</sup> Зниження рівня свідчить про захворювання печінки.

# Класифікація хвороб печінки

❖ Гепатити

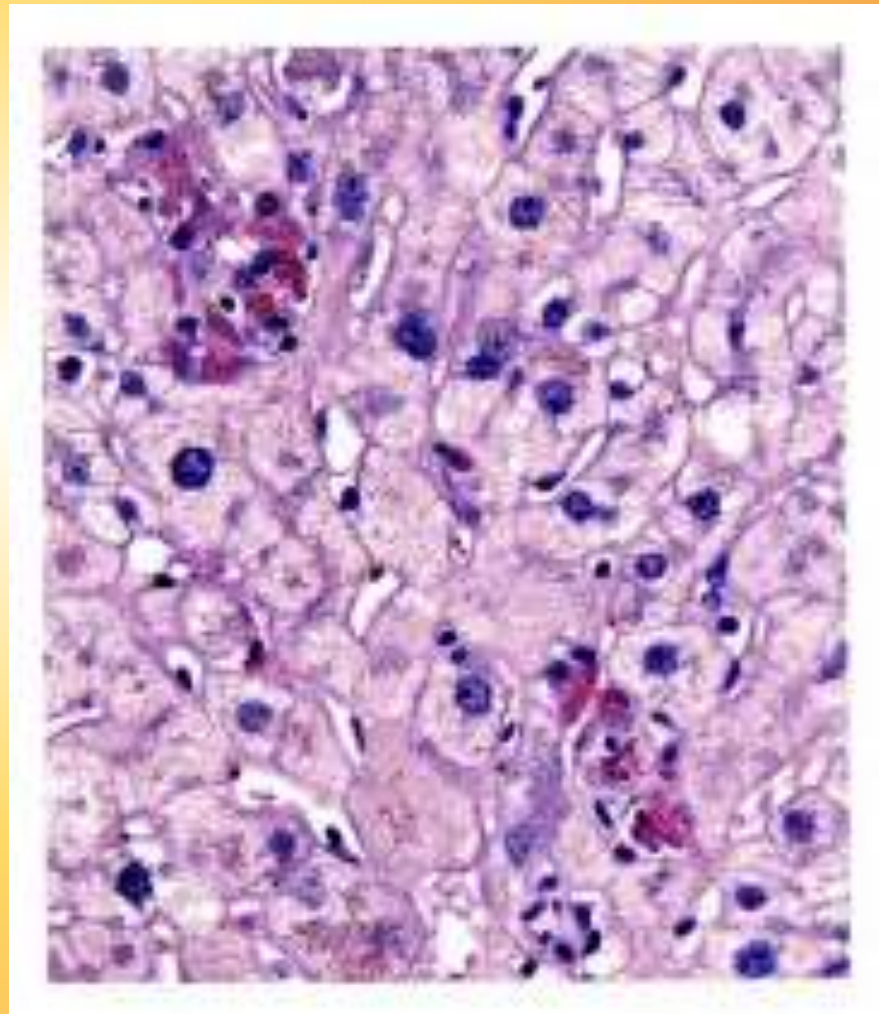
❖ Гепатози

❖ Цирози

❖ Пухлини

# Патологічні процеси печінки

- ❖ дистрофія
- ❖ некроз
- ❖ запалення
- ❖ склероз
- ❖ пухлини



# Гостра печінкова недостатність (ГПН)

- ❖ Захворювання печінки, яке спричинює печінкову енцефалопатію впродовж 6 міс після встановлення діагнозу на фоні гострого або хронічного захворювання
- ❖ Проявляється масивним некрозом печінки, відмічається зменшення розмірів органу без рубцювання

Причини розвитку ГПН:

A: ацетамінофен, гепатит A, аутоімунний гепатит

B: гепатит B

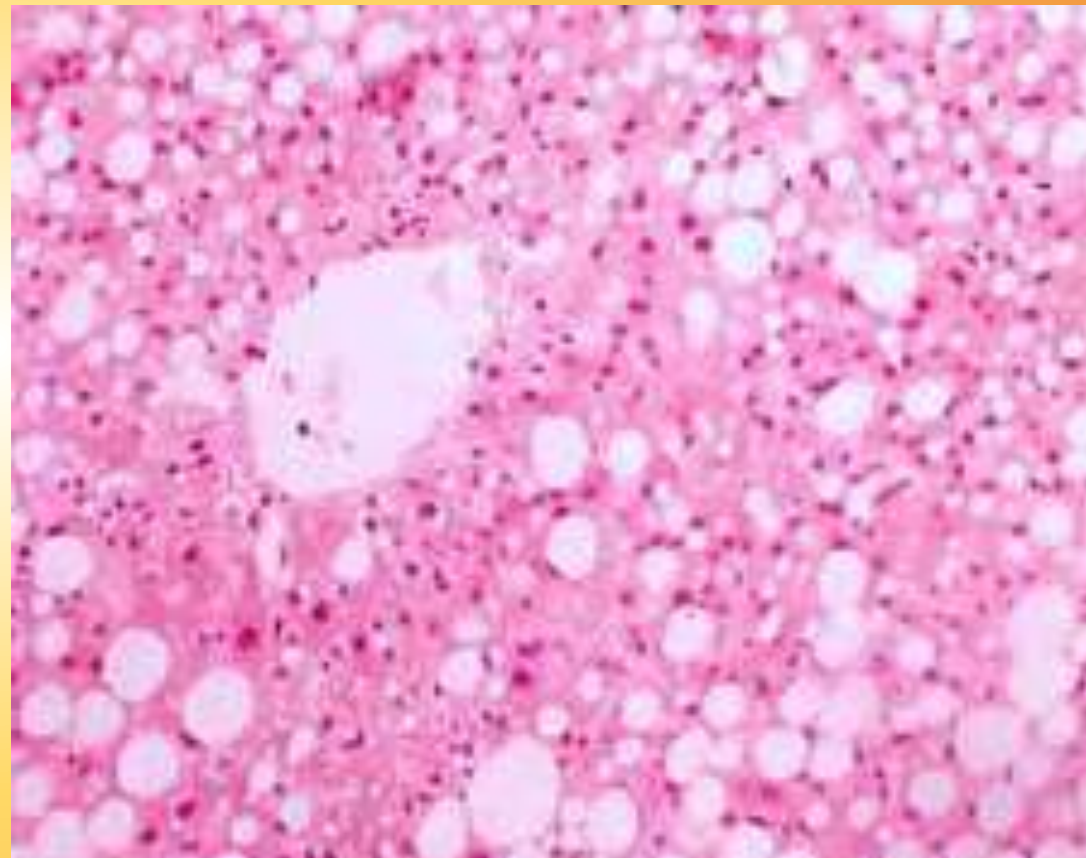
C: гепатит C, криптогенні гепатити (cryptogenic)

D: наркотики (drug), гепатит D

E: гепатит E, ендогенні причини (хвороба Вільсона, сдм Бадда-Кіарі)

F: жирові зміни мікроезезикулярного типу (fat), жировий гепатоз вагітних, тощо

# Жировый гепатоз



# Токсична дистрофія печінки гострий гепатоз

*Стадії перебігу:*

- ❖ жовтої атрофії
- ❖ атрофії
- ❖ відновлення

Тривалість хвороби - три тижні

При стадії жовтої атрофії відмічається жирова дистрофія гепатоцитів у центрі частки. Вона швидко змінюється некрозом та аутолізом. Печінка зменшується, має жовтий колір, дрябла.

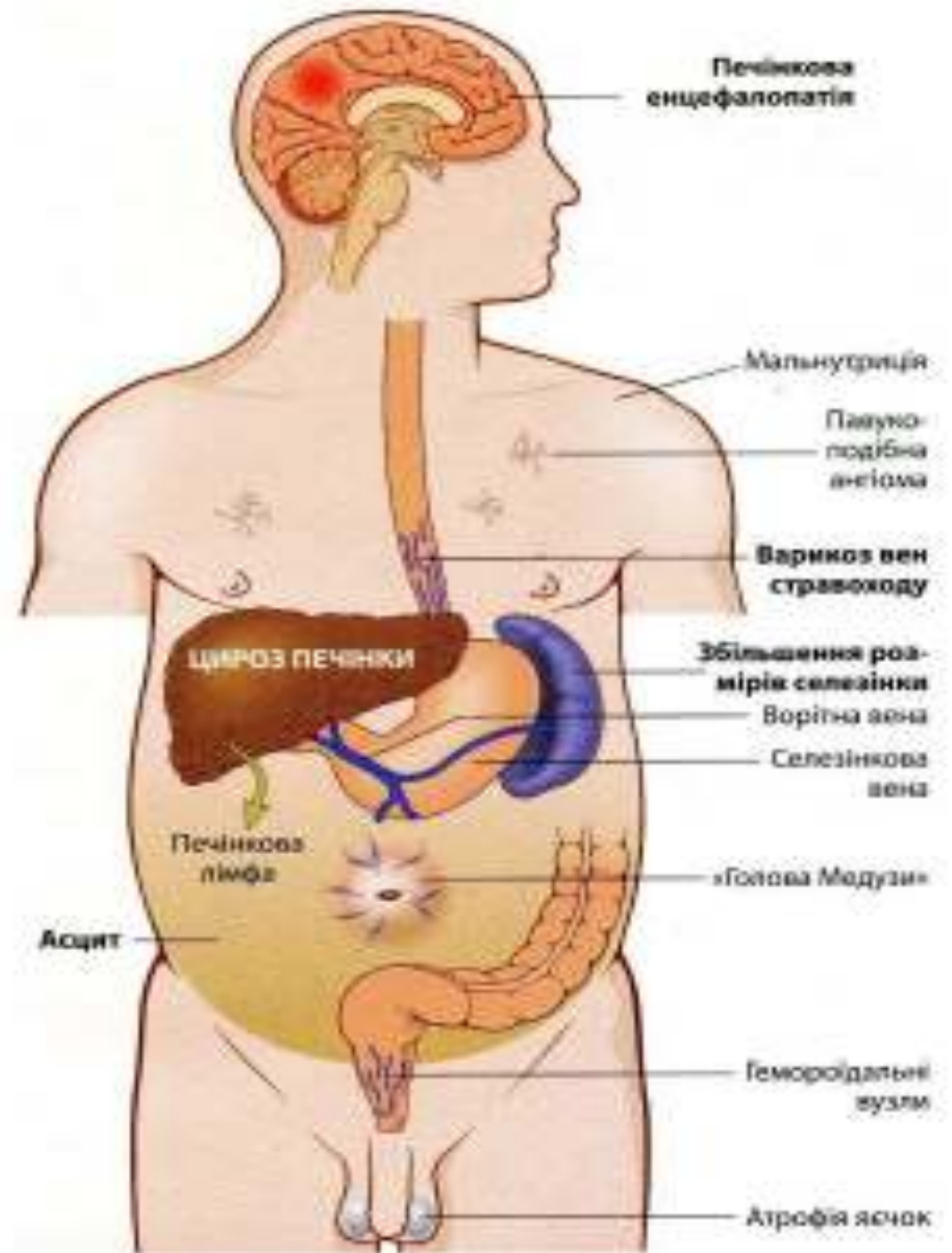


# Токсична дистрофія печінки гострий гепатоз

*Стадія червоної атрофії*

- ❖ детрит розсмоктується за допомогою макрофагів
- ❖ строма оголюється
- ❖ синусоїди переповнюються кров'ю - печінка набуває жовтого кольору з червоним крапом
- ❖ розвивається печінкова недостатність

# Клінічні наслідки портальної гіпертензії на тлі цирозу



# Вірусні гепатити: ВГА

*Вірусний гепатит А* (ВГА) – доброякісна самолімітована інфекція, яка не призводить до розвитку хронічного гепатиту (зрідка, у 0,1% випадків викликає фульмінантний гепатит). Після перенесеного ВГА імунітет позитивний, обумовлений анти НАV IgG



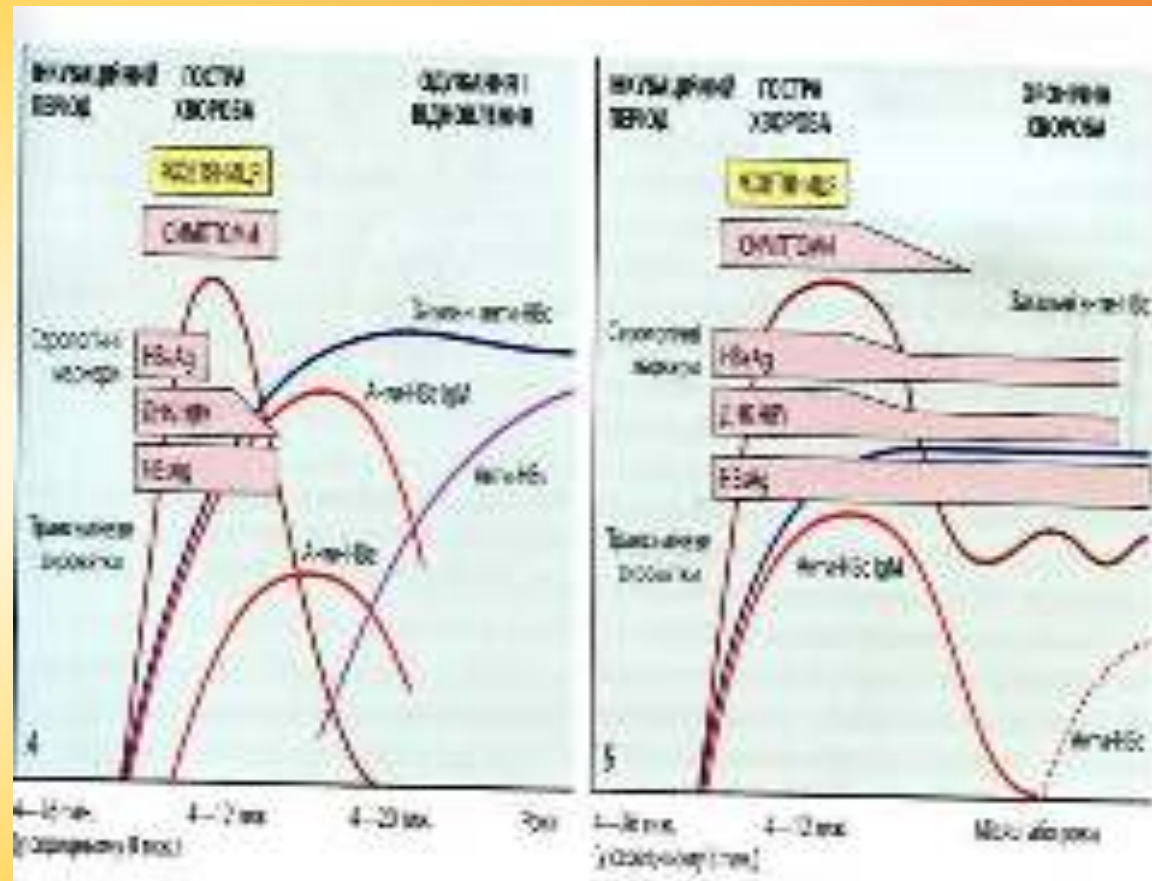
# Вірусні гепатити: ВГВ

❖ Вірусний гепатит В може обумовлювати різні наслідки: повне одужання, перехід в хронічну форму, фульмінантний гепатит, вірусносієство.

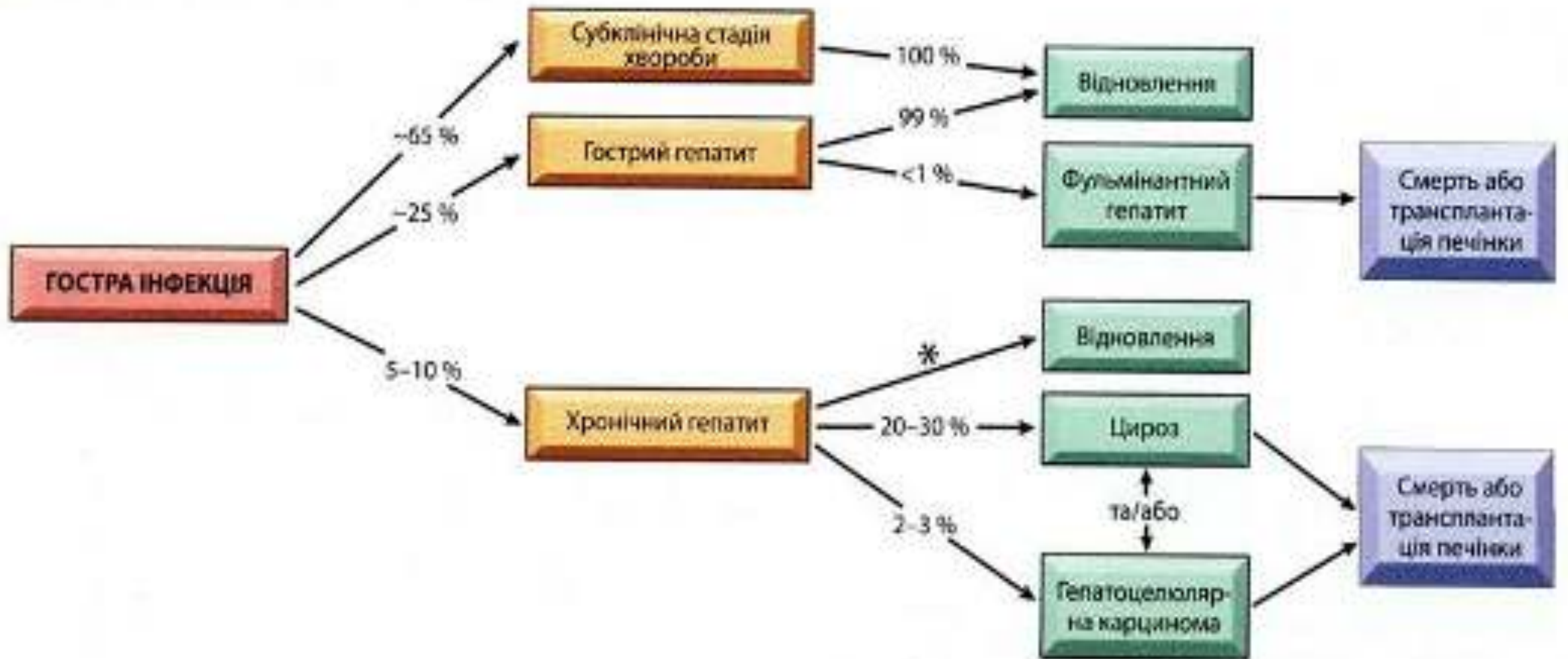
❖ 2 млрд людей інфікована на ВГВ

❖ Нуклеокапсидний білок НВсАg (серцевинний – в гепатоцитах) та НВеАg (секреторний – в крові) є джерелом антигенів, які використовуються для прогнозу захворювання

❖ Мембранний глікопротеїн НВsАg з'являється до симптомів і максимальний у період розпалу. Антитіла проти нього можуть зберігатися впродовж життя

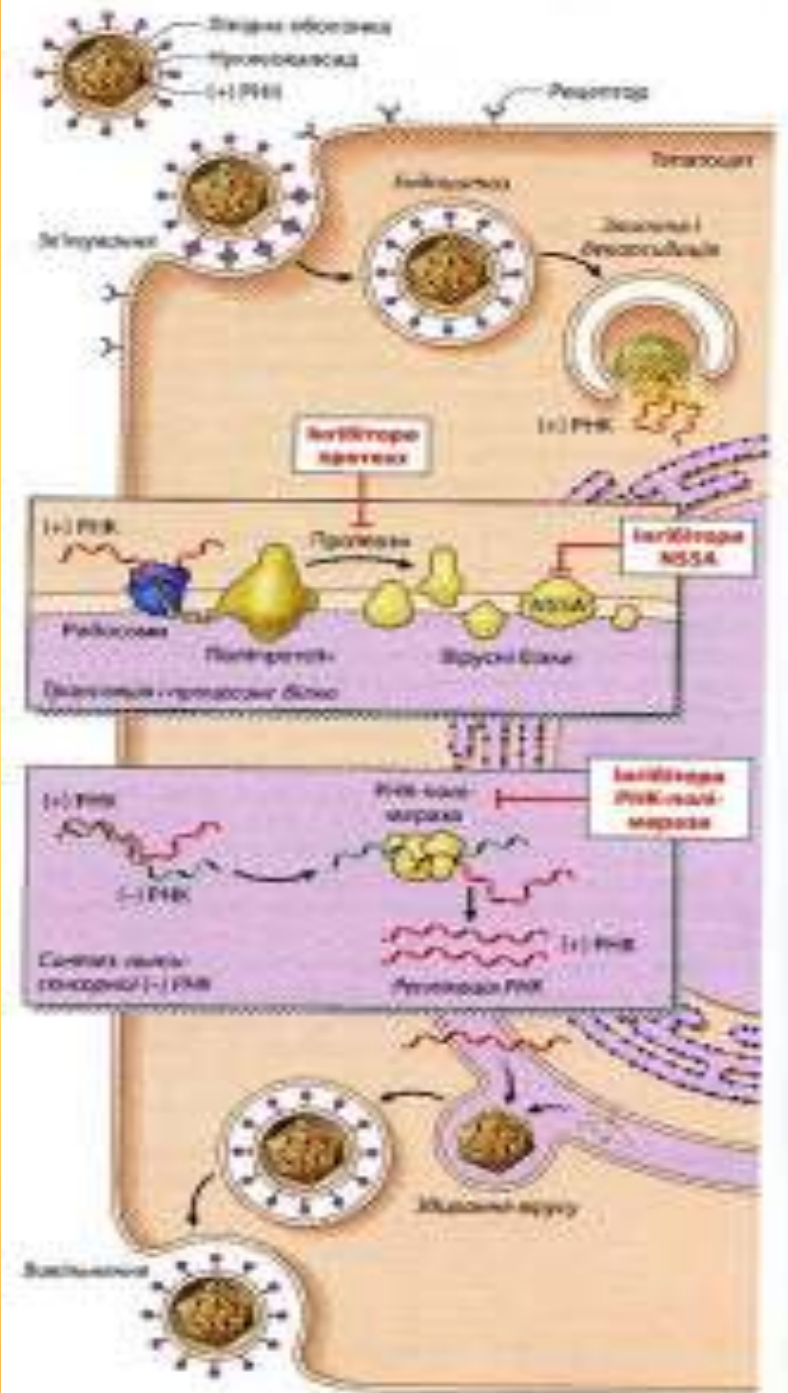


# Наслідки ВГВ



# Вірусні гепатити: ВГС

- ❖ Найчастіша причина захворювань печінки, 170 млн осіб інфіковано
- ❖ Персистентна інфекція і хронічний гепатит є стабільними ознаками
- ❖ Хронічний перебіг у 80-90% пацієнтів
- ❖ Безсимптомний перебіг (!)
- ❖ Розвиток цирозу приблизно в 30% пацієнтів
- ❖ Нині розроблено ефективне лікування проти вірусних білків: протеази, РНК-полімерази та NS5A(коштує приблизно 100 тис. USD)



# Серологічні маркери ВГС



2—26 тиж. (у середньому 6—12 тиж.)      1—3 тиж.      Місяці або роки



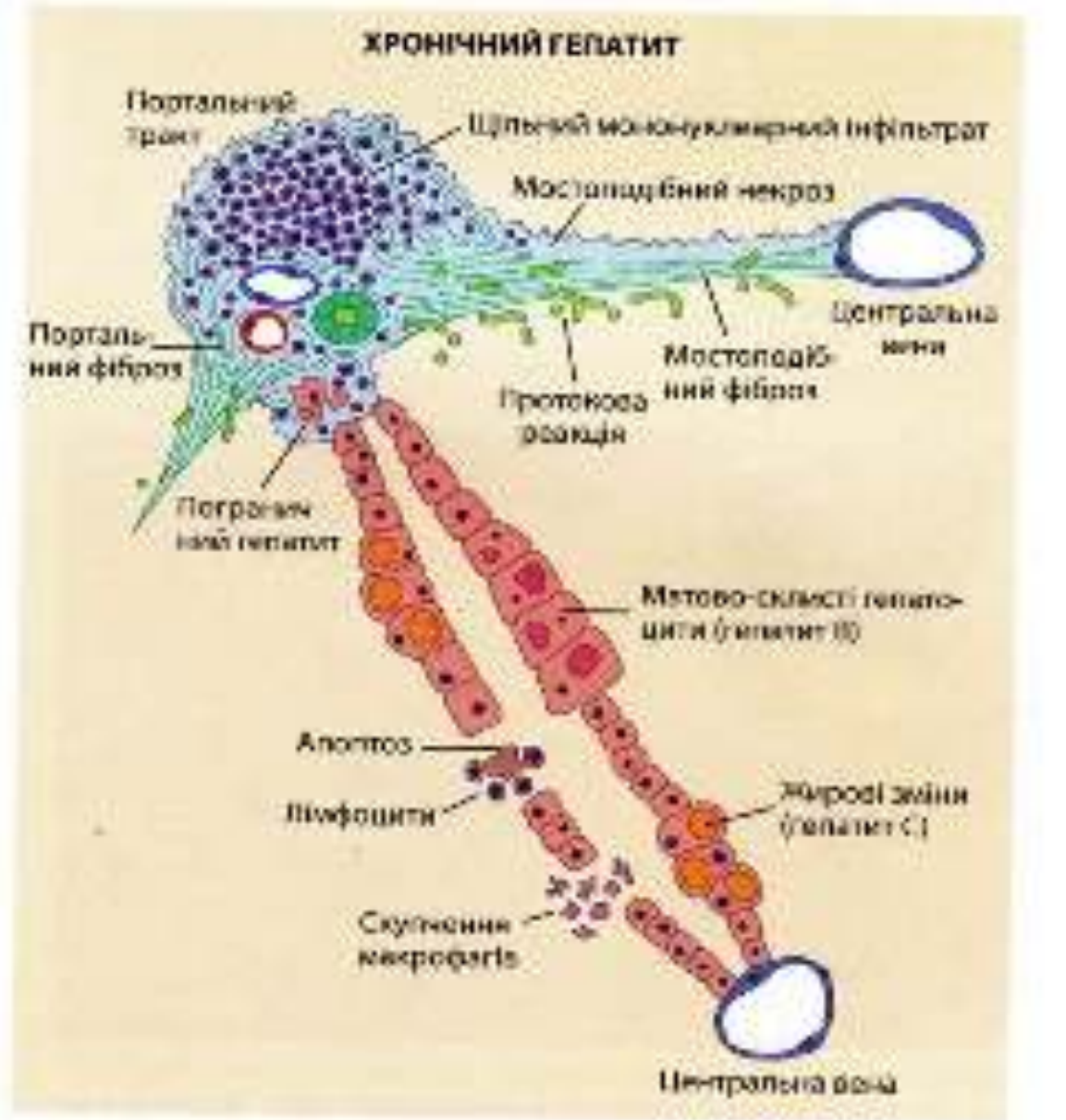
2—26 тиж. (у середньому 6—12 тиж.)      1—3 тиж.      Місяці або роки

# Гістологічні зміни при гепатитах

ГОСТРИЙ ГЕПАТИТ



ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ





# Порівняльна характеристика вірусних гепатитів

Характеристика	Гепатит А (HAV)	Гепатит В (HBV)	Гепатит С (HCV)	Гепатит D (HDV)	Гепатит Е (HEV)
Геном вірусу	ssРНК	Часткова dsДНК	ssРНК	Кільцева дефектна ssРНК	ssРНК
Рід вірусу	Herpesovirus; пов'язаний із Picornavirus	Herpesovirus	Flavivirus	Субвірусна частинка у родині Deltaviridae	Colicivirus
Шлях передачі	Фекально-оральний (через забруднену воду чи їжу)	Парентеральний, статевий, трансплацентарний	Парентеральний; фактором ризику є вдихання кокаїну	Парентеральний	Фекально-оральний
Інкубаційний період	2–6 тиж.	2–26 тиж. (у середньому 8 тиж.)	4–26 тиж. (у середньому 9 тиж.)	Так само, як HBV	4–5 тиж.
Частота хронічного захворювання печінки	Ніколи не розвивається	5–10 %	Понад 80 %	10 % (коінфекція); 90–100 % для суперінфекції	Тільки в осіб з імунодефіцитом
Діагностика	Визначення IgM у сироватці	Визначення HBsAg або антитіл до HBsAg; полімеразна ланцюгова реакція для виявлення ДНК HBV	ELISA для визначення антитіл; полімеразна ланцюгова реакція для виявлення РНК HCV	Визначення IgM та IgG, РНК HDV у сироватці або HDAg у біоптатах печінки	Визначення IgM та IgG у сироватці; полімеразна ланцюгова реакція для виявлення РНК HEV

ssРНК – одноланцюгова РНК; dsДНК – дволанцюгова ДНК; HBsAg – поверхневий антиген вірусу гепатиту В; HBeAg – внутрішній антиген вірусу гепатиту В; HDAg – антиген вірусу гепатиту D; ELISA – імуноферментний аналіз.

За K. Washington: Inflammatory and infectious diseases of the liver. In Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA, editors. Gastrointestinal and liver pathology. Philadelphia, 2005, Churchill Livingstone.

# «Шпаргалки» для вірусних гепатитів

- В алфавітному переліку гепатотропних вірусів можуть бути корисними деякі прості мнемонічні прийоми:
  - Голосні літери (гепатити А та Е) ніколи не спричинюють хронічний гепатит.
  - Лише приголосні літери (гепатити В, С, D) здатні спричинити хронічні захворювання.
  - Гепатит В може передаватися через кров, під час пологів і статевих актів – шляхом «бонкінгу» (як кажуть у Великій Британії).
  - Вірус гепатиту С – єдиний вірус, який найчастіше спричинює хронічний перебіг хвороби, ніж інші (у понад 85 % пацієнтів розвивається хронічний гепатит, а в 20 % із них – цироз).
  - Вірус гепатиту D (або дельта-вірус, дельта-частинка) є дефектним вірусом, що потребує коінфекції з вірусом гепатиту В для власної здатності інфікувати і розмножуватися.
  - Гепатит Е ендемічний в екваторіальних регіонах.
- Запальні інфільтрати при гострих і хронічних вірусних гепатитах переважно містять Т-лімфоцити.
- Пацієнти із тривалою HBV- або HCV-інфекцією мають підвищений ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми.

# Алкогольна жирова хвороба печінки

*Основні прояви:*

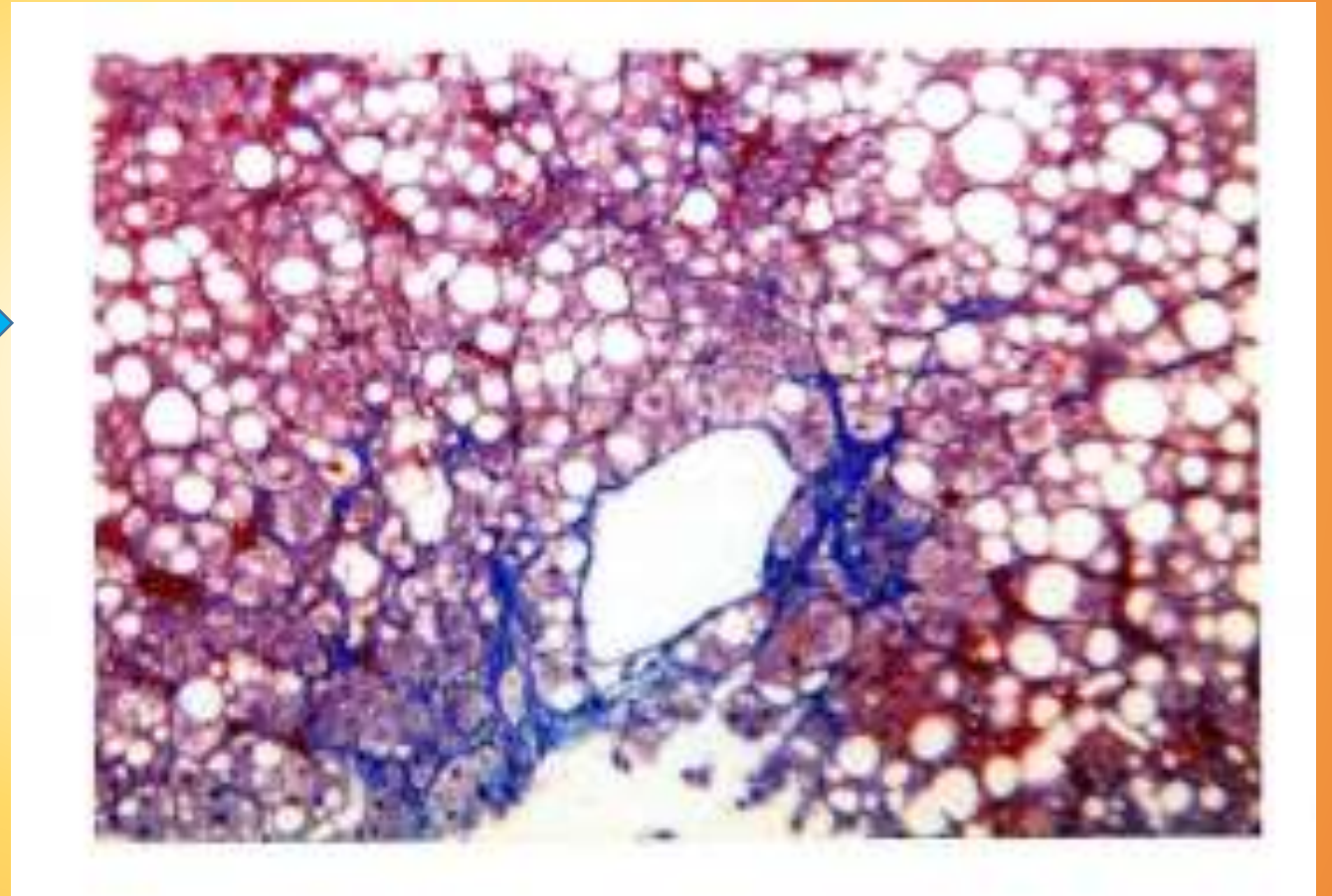
❖ **Стеатоз печінки**  
(крупнокраплинна жирова дистрофія)



На рис. – забарвлення за Массоном, фіброз (синій колір) у вигляді «дротяної огорожі для курей»

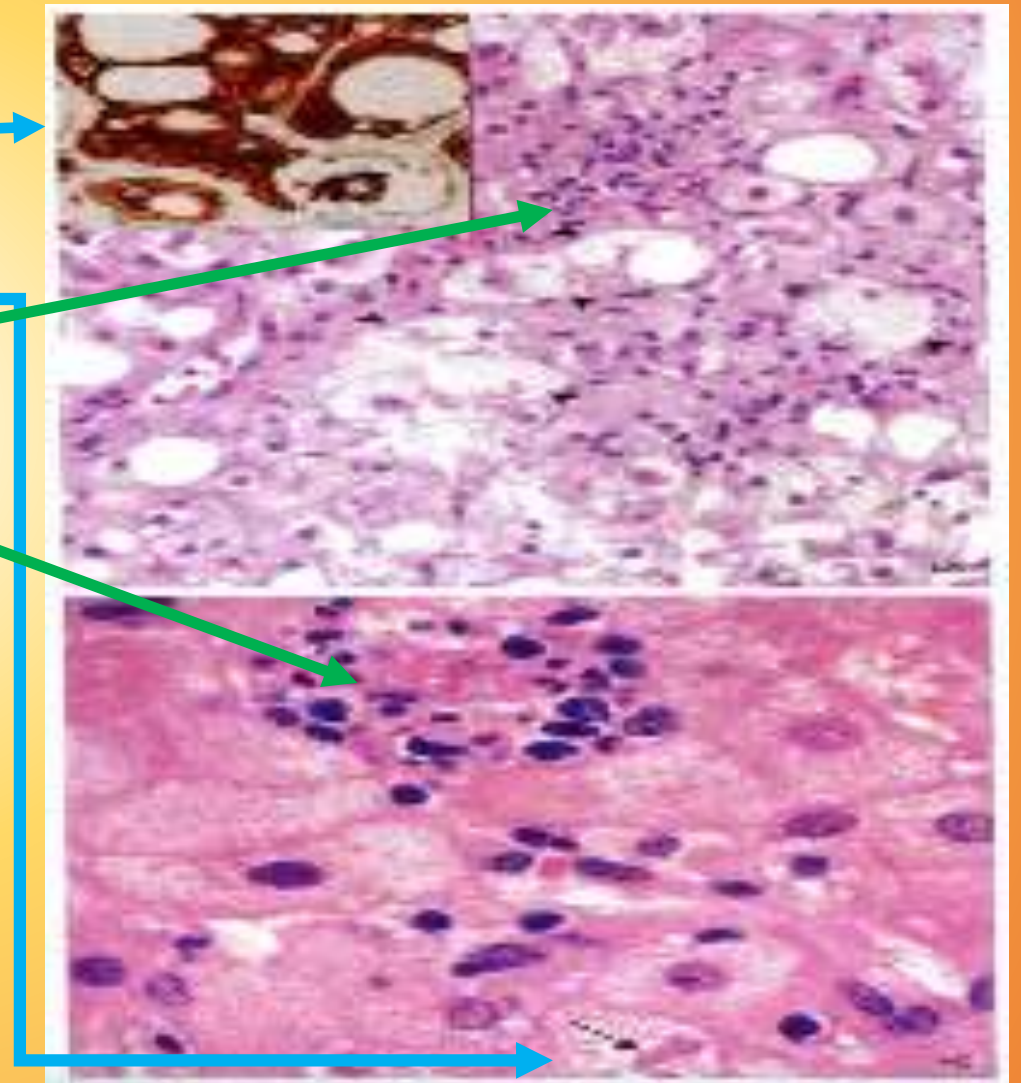
❖ Алкогольний гепатит

❖ Цироз печінки



# Алкогольна жирова хвороба печінки

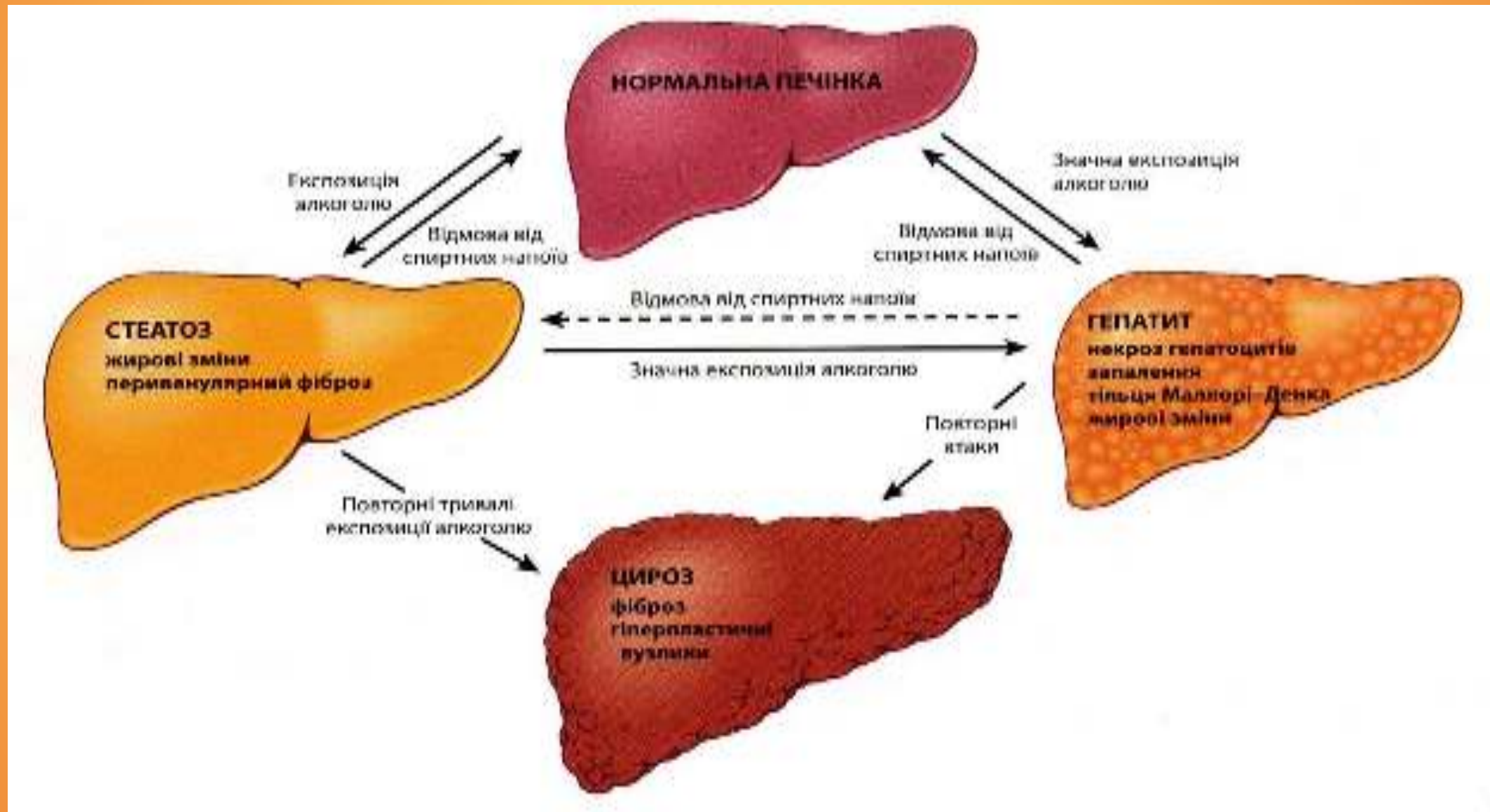
- Тільця Малорі-Денка складаються з проміжних філаментів (цитокератини 8 та 18) у вигляді еозинофільних включень у гепатоцитах
- Інфільтрація нейтрофілами
- Стеатофіброз у центролобулярній ділянці (склероз центральних вен)
- Мікронодулярний цироз або цироз Лаеннека (наступний слайд)



# Мікронодулярний цирроз (Лаеннека)



# Алкогольна жирова хвороба печінки



## АЛКОГОЛЬНА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ

- Алкогольна хвороба печінки має три основні прояви: стеатоз печінки, алкогольний гепатит і цироз печінки, які можуть виникати окремо або в комбінації.
- Цироз печінки, як правило, розвивається після більше ніж 10 років уживання великої кількості спиртних напоїв, але частота його незначна при хронічному алкоголізмі; алкогольний цироз має подібні клінічні симптоми, як при цирозі печінки, спричиненому вірусним гепатитом.
- Множинні патологічні ефекти спиртних напоїв включають порушення метаболізму ліпідів, зниження секреції ліпопротеїдів й ушкодження клітин, зумовлені активними формами кисню і метаболітами етанолу.

# Неалкогольна жирова хвороба печінки (НЖХП)

*НЖХП* або неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) – поширений стан, при якому в осіб, які не вживають алкоголь, розвивається жирова хвороба печінки.

*НАСГ* асоціюється з:

- ❖ Інсулінорезистентність
- ❖ Метаболічний синдром
- ❖ Цукровий діабет 2 типу
- ❖ Ожиріння (ІМТ >30)
- ❖ Дисліпідемія
- ❖ Артеріальна гіпертензія



# Гістологічні зміни при НАСГ

❖ Стеатоз

❖ Гепатит

❖ Цироз печінки

Диференційна діагностика з алкогольним ураженням полягає в меншій виразності нейтрофільної інфільтрації, тілець Маллорі-Денка та цитолізних печінкових маркерів

# Неалкогольна жирова хвороба печінки

> 80 %

**Жирова печінка  
без запалення**

1. Відсутня або дуже незначна прогресія до цирозу
2. Не підвищений ризик смерті порівняно із загальною популяцією

**Неалкогольний стеатогепатит**

Близько 11 %  
протягом 15 років

**НАСГ-цироз**

Близько 31 % протягом 8 років

Близько 7 % протягом 6,5 року

**Декомпенсація**

**Гепатоцелюлярна карцинома**

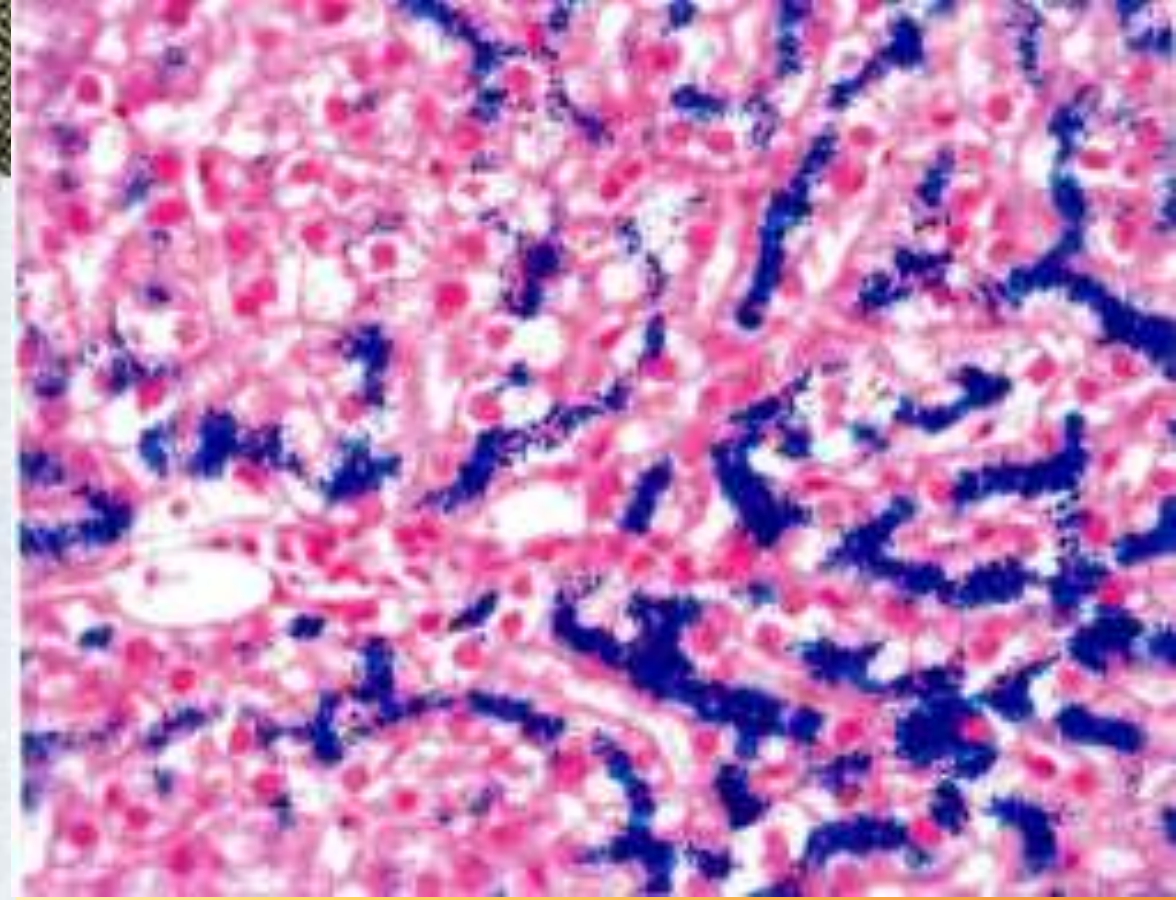


## НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ

- Неалкогольна жирова хвороба печінки (НЖХП) асоціюється із метаболічним синдромом, ожирінням, цукровим діабетом 2-го типу, дисліпідемією та/або артеріальною гіпертензією.
- НЖХП може проявлятися такими само змінами при алко-гольній хворобі печінки: стеатоз, неалкогольний стеато-гепатит і цироз печінки, хоча особливості стеатогепатиту (наприклад, стосовно гепатоцитів, тілець Маллорі–Денка й нейтрофільної інфільтрації) часто менше виражені, ніж при ушкодженнях, спричинених алкоголем.

## СПАДКОВІ МЕТАБОЛІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ

- Гемохроматоз найчастіше зумовлений мутаціями гена *HFE*, рідше – мутаціями інших генів, які призводять до зниження рівня або функції гепсидину і посиленого поглинання заліза в кишках. Це характеризується депонуванням заліза в печінці, підшлунковій залозі та інших тканинах.
- Хвороба Вільсона зумовлена мутаціями гена *ATP7B* з порушенням транспорту йонів металів, що призводить до накопичення міді в печінці, мозку (особливо базальних гангліях) й очному яблуці (кільця Кайзера-Фляйшера).
- Зміни в печінці при хворобі Вільсона є варіабельними: від гострого масивного некрозу печінки до жирової хвороби печінки або навіть до хронічного гепатиту і цирозу.
- Дефіцит  $\alpha_1$ -антитрипсину ( $\alpha_1AT$ ) – захворювання, при якому мутації  $\alpha_1AT$  призводять до його неправильного збирання, зумовлюючи функціональний дефіцит  $\alpha_1AT$  у плазмі крові. Цей дефіцит визначає високий ризик розвитку емфіземи, особливо в тих, хто курить, унаслідок безперешкодної дії протеаз, що виділяються з нейтрофілів.



Спадковий гемохроматоз (реакція Перлса) – внутрішньоклітинне депонування сполук заліза в гепатоцитах. Цікаво, що регулярні кровопускання подовжують життя осіб з спадковими мутаціями генів, пов'язаних з накопиченням заліза

## Основні причини жовтяниці

### Переважаючо некон'югована гіпербілірубінемія

#### Надмірне продукування білірубіну

- Гемолітична анемія
- Всмоктування елементів крові із вогнищ внутрішніх кровокилівів (наприклад, шлунково-кишкова кровотеча, гематоми)
- Неефективний еритропоез (наприклад, зловяксна анемія, таласемія)

#### Недостатнє поглинання печінкою

- Взаємодія ліків із системами мембранного транспорту

#### Дефекти порушення кон'югації білірубіну

- Фізіологічна жовтяниця ново-народжених
- Дифузна печінково-клітинна хвороба (наприклад, вірусний або індукований алкамі гепатит, цироз)

### Переважаючо кон'югована гіпербілірубінемія

#### Зниження печінково-клітинної екскреції

- Індукована алкамі дисфункція канальцевої мембрани гепатоцитів (наприклад, оральні контрацептиви, триклоспорин)
- Печінково-клітинне ушкодження або токсичність (наприклад, вірусний чи індукований алкамі гепатит, повільне парентеральне харчування, системна інфекція)

#### Порушення внутрішньопечінкового або позапечінкового відтоку жовчі

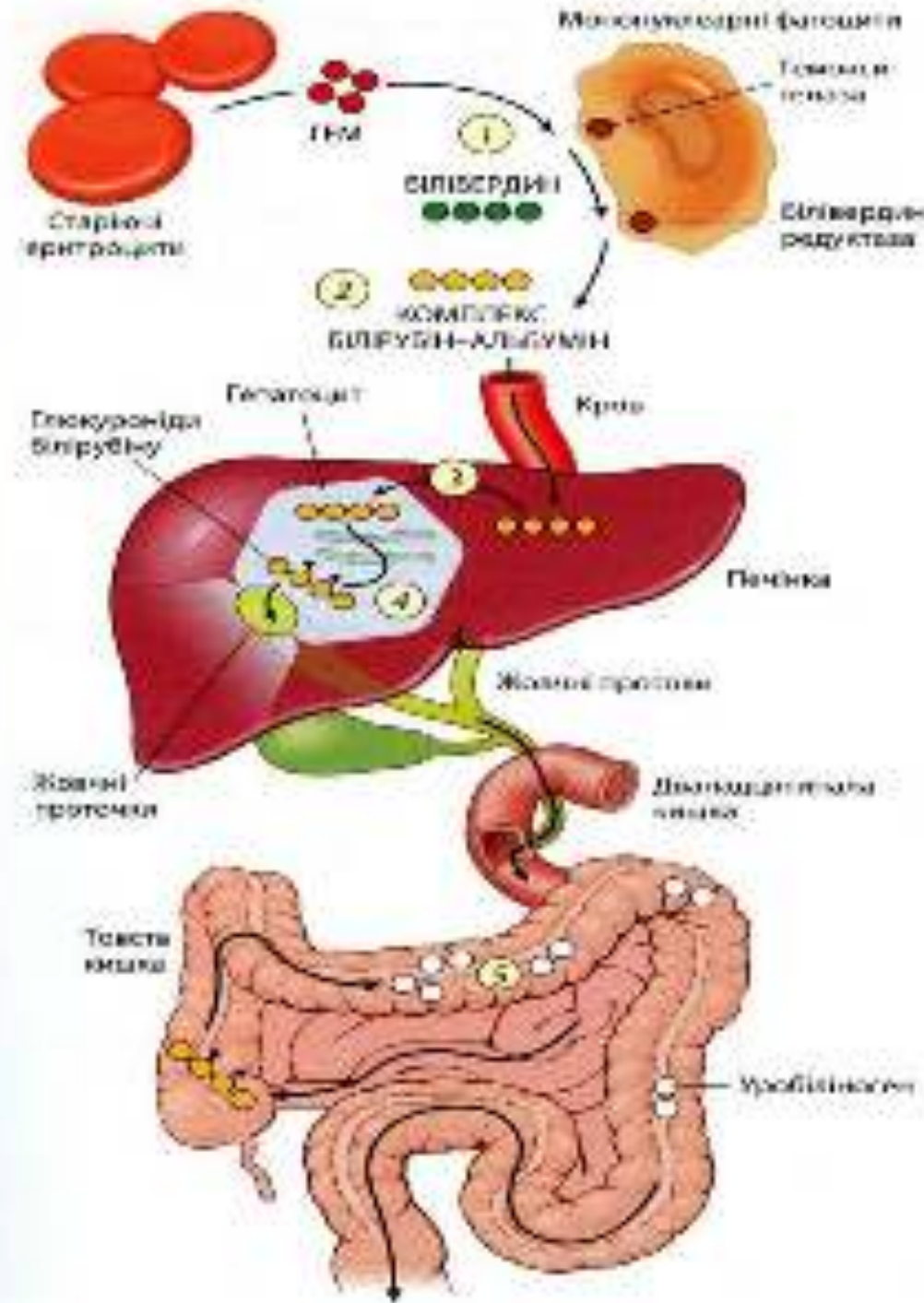
- Запальна деструкція внутрішньопечінкових жовчних проток (наприклад, первинний біліарний цироз, первинний склерозивний холангіт, гомологічна хвороба – вторинна хвороба, або реакція «трансплантат проти хазяїна», трансплантація печінки)
- Каміні жовчного міхура
- Зовнішнє здавлення (наприклад, рак підшлункової залози)

# Жовтяниці

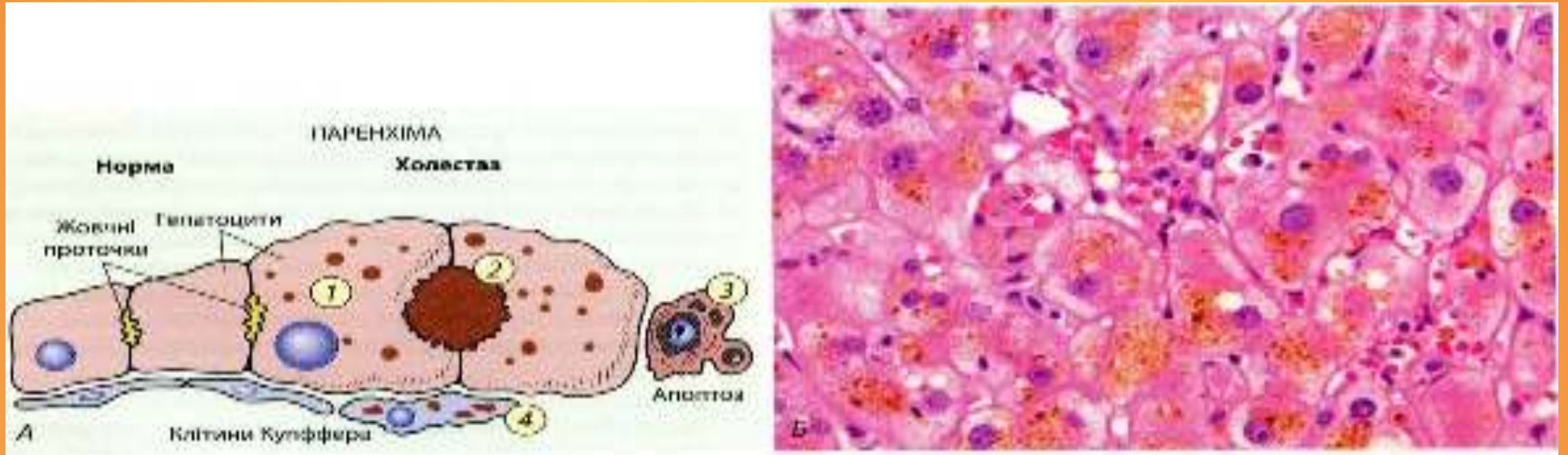
Обмін та екскреція білірубину



Виникають з-за посиленої продукції білірубину (при позасудинному руйнуванні еритроцитів) дисфункції гепатоцитів (гепатит), обструкції жовчевивідних шляхів.



# Холестааз



У паренхімі печінці накопичується жовчний пігмент білірубін (1) (рис.А). У розширених жовчних протоках утворюються жовчні «пробки» (2). Частина клітин під дією жовчних пігментів переходить в стан апоптозу (3). Розрив дрібних протоків призводить до місцевого викиду жовчі, елементи якої поглинаються клітинами Купфера (система МНФ). Також жовчні пігменти накопичуються у гепатоцитах, призводячи до пухкої дегенерації (клітини з пігментом мають пінистий вигляд) та розвитку холестатичного гепатиту (рис. Б).

# Холестатичні захворювання

- ❖ Обструкція великих жовчних проток найчастіше спричинена жовчними каменями та злоякісними пухлинами головки підшлункової залози – призводить до біліарного цирозу печінки
- ❖ Первинний біліарний холангіт є аутоімунним захворюванням прогресуючою деструкцією внутрішньопечінкових жовчних протоків малого і середнього діаметру. Частіше виникає у жінок середнього віку на фоні синдрому Шегрена, тиреоїдиту Хашімото
- ❖ Первинний склерозивний холангіт – аутоімунне захворювання з прогресивною запальною та склерозивною деструкцією усіх внутрішньо- та позапечінкових протоків. Частіше зустрічається у молодих чоловіків з хворобою Крона та неспецифічним виразковим колітом.
- ❖ Неонатальний холестаза пов'язаний з вродженими холангіопатіями, атрезією жовчних шляхів, неонатальним гепатитом.



# Розлади печінкового кровотоку



# Тромбоз печінкової вени (Сдм Бадда-Кіарі)

- ❖ Закупорка  $\geq 2$  печінкових вен з відповідною клінікою (збільшення печінки, біль, асцит)
- ❖ Печінка набрякла, червоно-фіолетового кольору, напруженою капсулою
- ❖ Ділянки геморагічного колапсу чергуються з інтактними або регенеруючими
- ❖ Гістологічно виявляється центролобулярний некроз та фіброз
- ❖ У великих венах можуть міститися свіжі (гострий ) або пристінкові тромби (хронічний перебіг)
- ❖ Закупорювання дрібних внутрішньопечінкових судин називається вено-оклюзійною хворобою (синдром синусоїдної обструкції)

# Розлади печінкового кровотоку

- ❖ Причинами є порушення надходження крові, дефекти внутрішньопечінкового кровотоку та відтоку венозної крові
- ❖ Оклюзія системи ворітної вени внаслідок тромбозу призводить до портальної гіпертензії, варикозного розширення вен стравоходу, асцити
- ❖ Найпоширеніша причина порушення внутрішньопечінкового кровотоку є цироз печінки
- ❖ Відтоку крові з органу перешкоджають тромбоз печінкової вени та синдром обструкції синусоїдів (сдм Бадда-Кіарі та вено-оклюзійна хвороба відповідно)

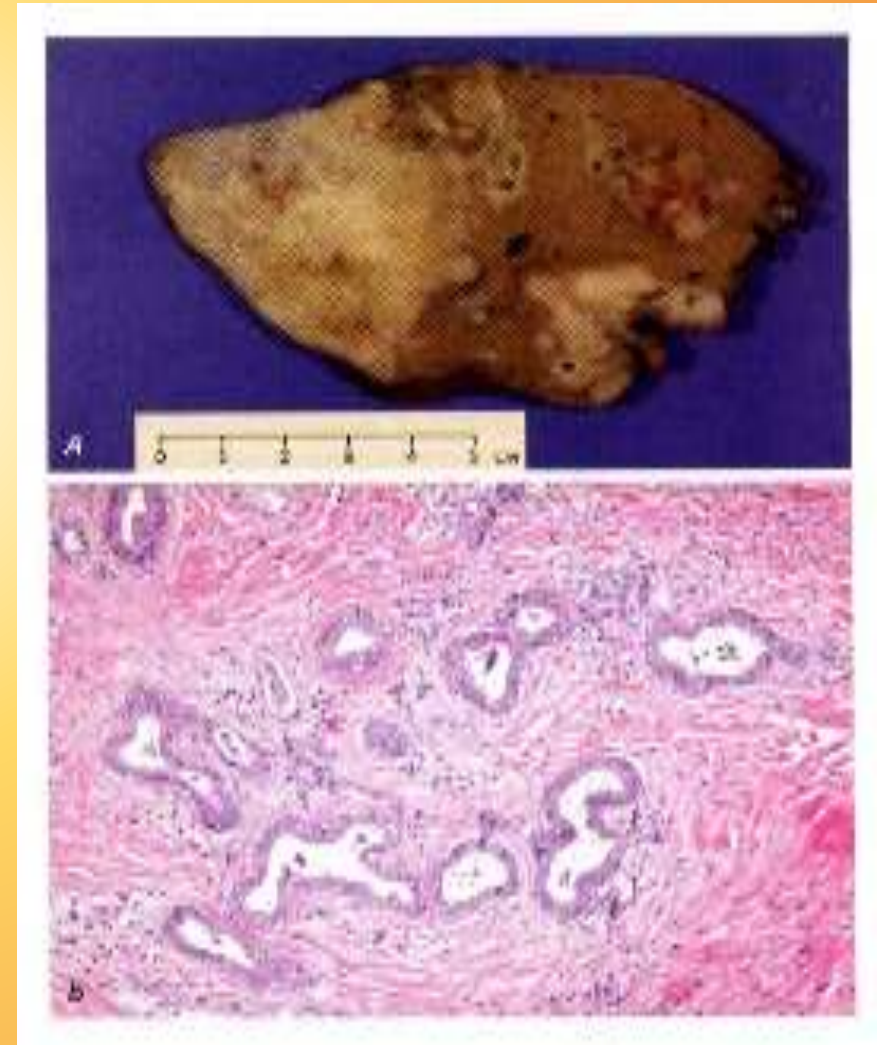
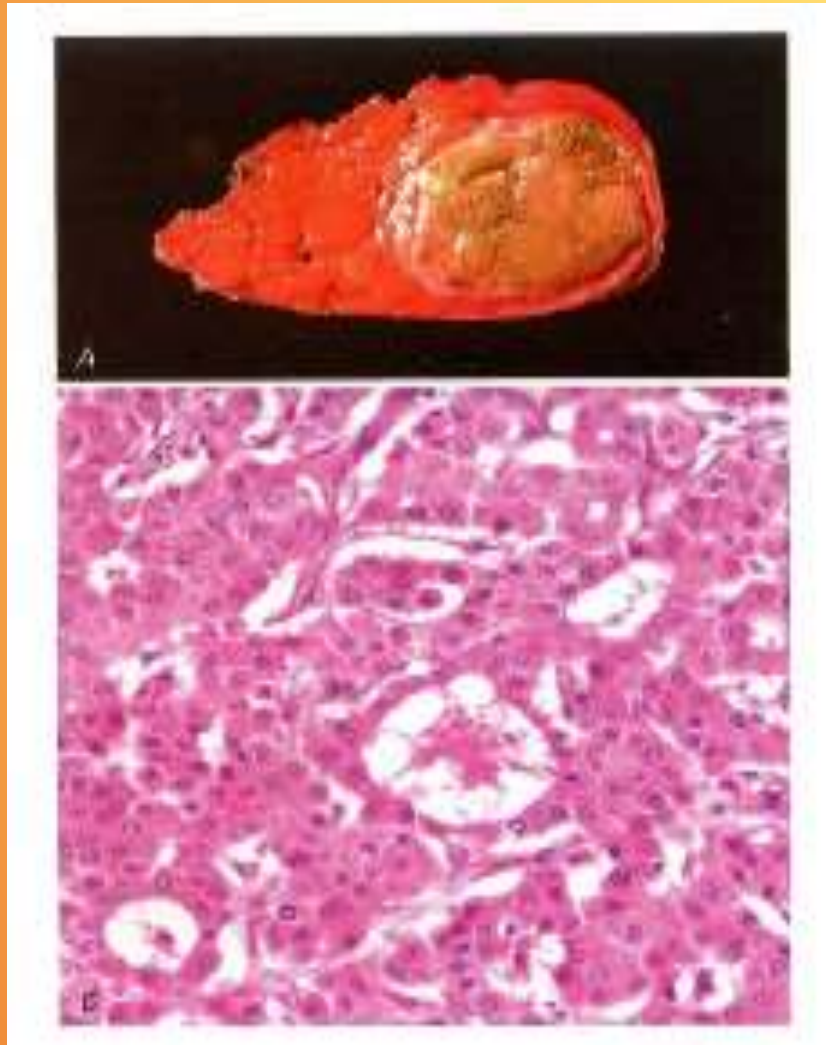
# Новоутворення печінки

- ❖ Вогнищева вузлова гіперплазія – обумовлена артеріо-венозними вадами розвитку, травмами, локальним запаленням; гіперпластичні печінково-клітинні вузли у інтактній нециротичній печінці
- ❖ Доброякісні пухлини: гепатоцелюлярна аденоми
- ❖ Злоякісні пухлини: гепатоцелюлярна карцинома та холангіокарцинома

# Злоякісні пухлини печінки

*Гепатоцелюлярна карцинома*

*Холангіокарцинома*



# Жовчнокам'яна хвороба

## Фактори ризику, які зумовлюють утворення жовчних каменів

### Холестеринові камені

Демографія: жителі Північної Європи, Північної та Південної Америки, корінні американці, американці, які живуть у Мексиці

Старший вік

Жіночі статеві гормони

Жіноча стать

Оральні контрацептиви

Вагітність

Ожиріння і резистентність до інсуліну

Раптове зменшення маси тіла

Зниження моторики жовчного міхура

Природжені розлади обміну жовчних кислот

Синдроми дисліпідемії

### Пігментні камені

Демографія: частіше в азіатів, ніж у населення західних країн; частіше у сільських жителів, ніж у жителів міст

Хронічний гемолиз (наприклад, серпоподібно-клітинна анемія, спадковий сфероцитоз)

Інфекція жовчних шляхів

Шлунково-кишкові розлади: патологія клубової кишки (наприклад, хвороба Крона), резекція клубової кишки або обхідні шунти, кістозний фіброз із недостатністю підшлункової залози

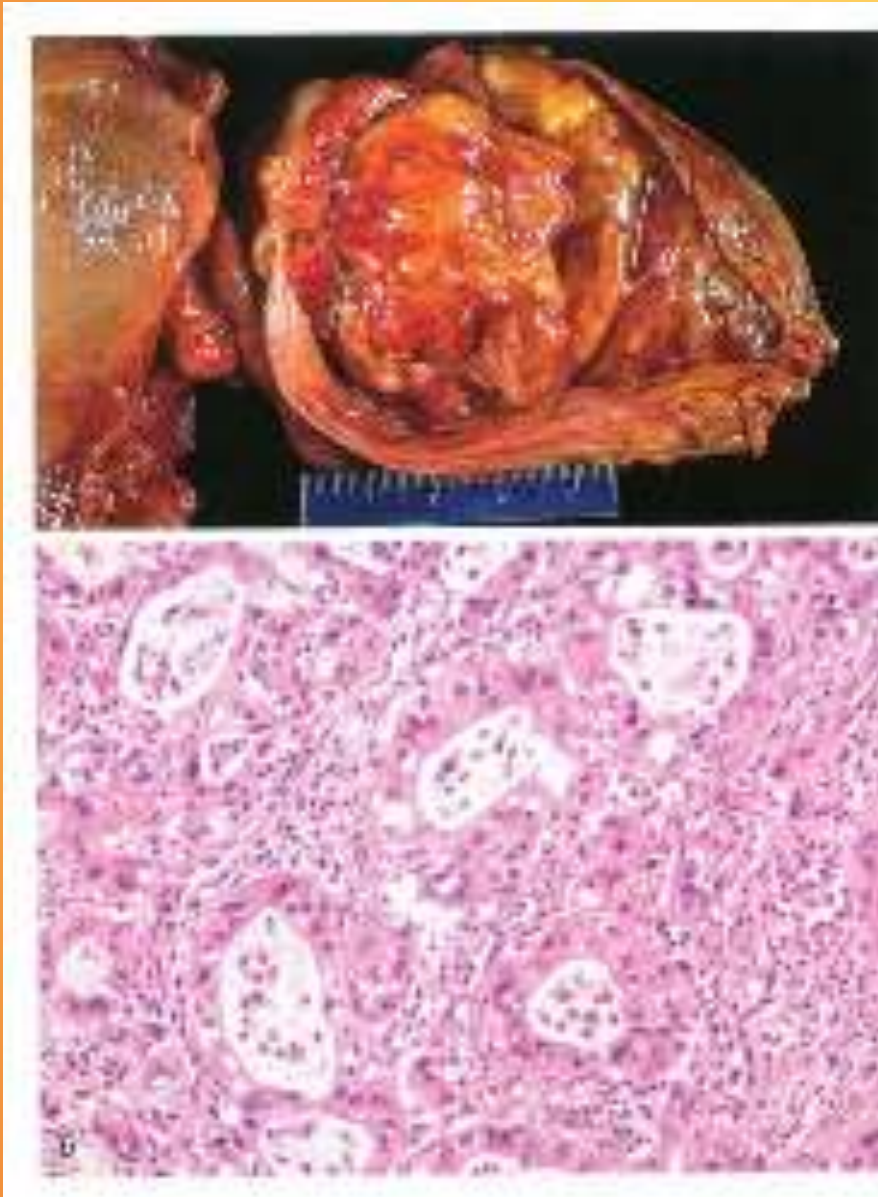
# Хронічний холецистит

- ❖ Хр холецистит може бути наслідком гострого, але зазвичай розвивається без будь-якого попереднього анамнезу
- ❖ Наявність каменів без клініки є достатнім обґрунтуванням для встановлення діагнозу хр холецистит

Випинання слизової оболонки в стінку міхура (синус Рокитанського-Ашофа) з каменем



# Рак жовчного міхура



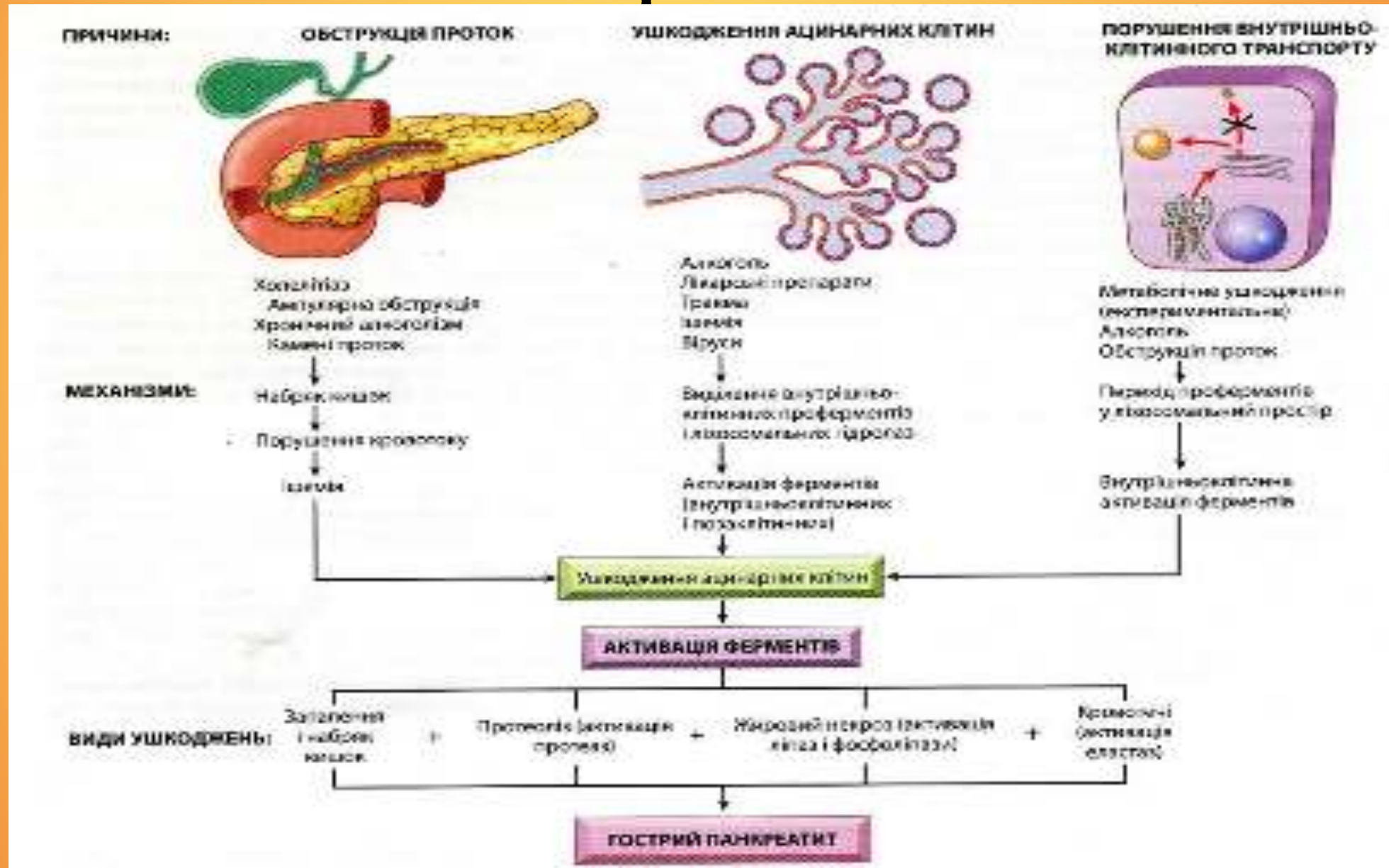
- ❖ Найчастіше буває у вигляді аденокарциноми у 95% (подібно до шлунка – є більш часта інфільтративна та екзофітна форми)
- ❖ 5-річна виживаність низька (5-12%) з-за пізньої діагностики, середня тривалість життя після встановлення діагнозу 6 місяців
- ❖ Рак жовчного міхура асоційований з жовчними каменями



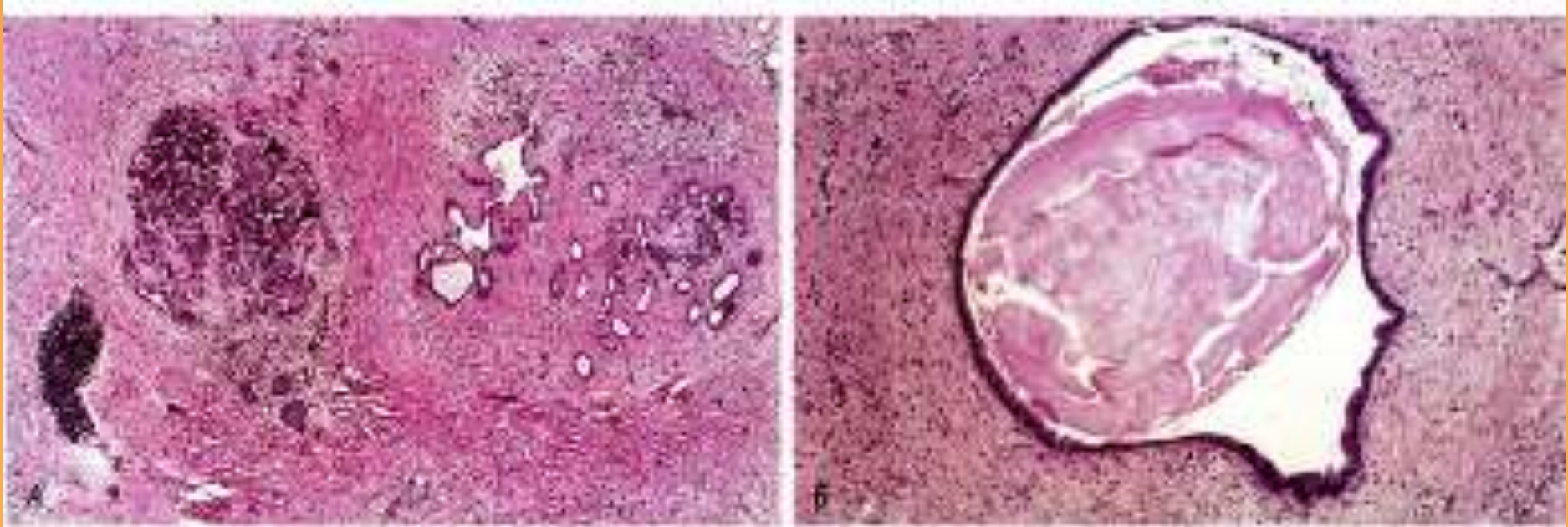
## ЗАХВОРЮВАННЯ ЖОВЧНОГО МІХУРА

- Захворювання жовчного міхура включають жовчнокам'яну хворобу, гострий та хронічний холецистит і рак жовчного міхура.
- Утворення каменів – звичайне явище у західних країнах. Переважна більшість жовчних каменів є холестериновими. Пігментні камені, які містять білірубін і кальцій, найчастіше трапляються в населення азіатських країн, що пояснюється вищою частотою хронічних гемолітичних захворювань та інвазії плоскими червами на цих територіях.
- Факторами ризику для утворення холестеринових каменів слугують вік, жіноча стать, уживання естрогенів, ожиріння і спадковість.
- Холецистит майже завжди виникає у поєднанні із жовчнокам'яною хворобою, хоча в 10 % випадків жовчних каменів немає.
- Гострий калькульозний холецистит є найпоширенішою причиною екстреної холецистектомії.
- Рак жовчного міхура майже завжди асоціюється із жовчними каменями. Через запізнілу його діагностику прогноз несприятливий.

# Захворювання підшлункової залози: гострий панкреатит

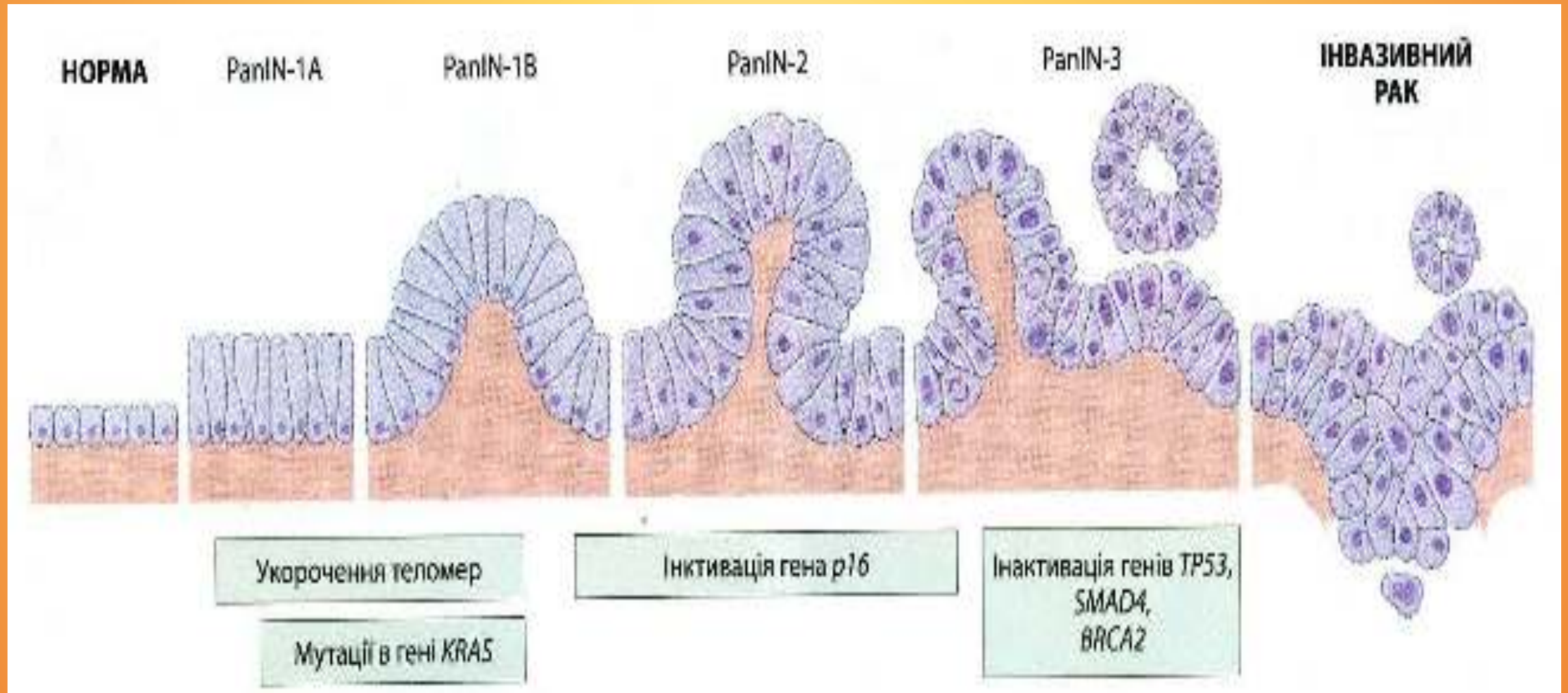


# Хронічний панкреатит

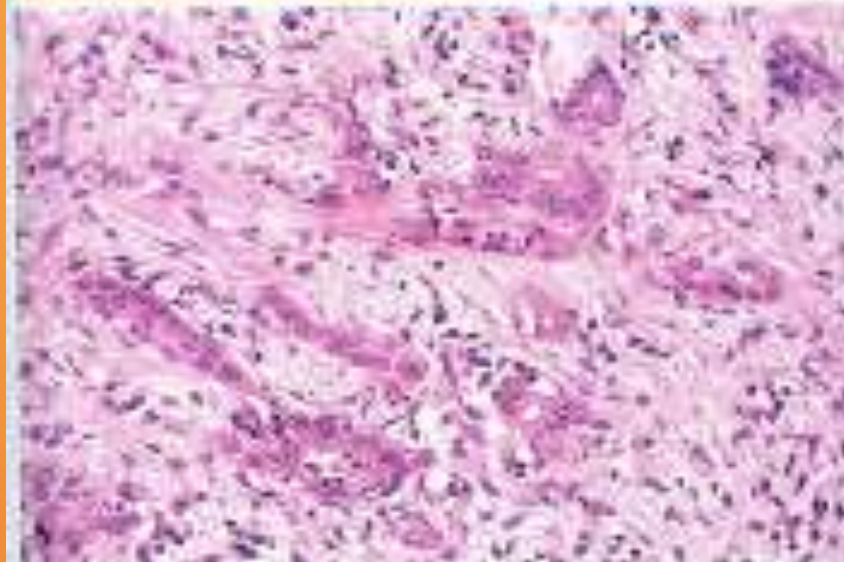


- ❖ Фіброз паренхіми
- ❖ Зменшення кількості та розміру ацинусів
- ❖ Розширення панкреатичних ostrivciv
- ❖ При алкогольному хронічному панкреатиті – утворення камінців (рис. Б)

# Модель канцерогенезу у підшлунковій залозі



# Рак підшлункової залози



- Рак підшлункової залози, ймовірно, виникає внаслідок неінвазивних попередніх уражень (найчастіше PapIN), які розвиваються шляхом поступового накопичення мутацій онкогенів (наприклад, KRAS) і генів – супресорів росту пухлин (наприклад, CDKN2A/p16, TP53 і SMAD4).
- Як правило, ці новоутворення є протоковими аденокарциномами, що зумовлюють інтенсивну десмопластичну відповідь.
- Більшість випадків раку підшлункової залози діагностують у пізній стадії, що пояснює високий рівень смертності.
- Обструктивна жовтяниця є особливістю карциноми головки підшлункової залози; багато пацієнтів також відчувають виснажливий біль.
- Карциноми хвоста підшлункової залози часто не виявляють до термінальної стадії захворювання.

