

УДК 616-022.6;616.988:578.27

Тургунова Дилдора Зияповна

Кафедра патологической анатомии и судебной медицины

Андижанский государственный медицинский институт

КЛИНИКО-ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Резюме: Представлена концепция противовирусной защиты гепатоцитов, заключающаяся в снижении биосинтетических реакций гепатоцитов и способности к элиминации вирусных частиц.

Установлено, что степень активности хронического гепатита не определяется ни количеством инфицированных гепатоцитов, ни содержанием РНК вируса гепатита в образцах крови и ткани печени.

Ведущую роль в развитии цирроза печени играет гибель гепатоцитов. Показана возможность редукции перигепатоцеллюлярного фиброза за счет резорбции коллагеновых фибрилл гепатоцитами.

Ключевые слова: хронический гепатит С, цирроз печени, биопсия печени, патоморфология.

Turgunova Dildora Ziyarovna

Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine

Andijan State Medical Institute

CLINICAL-PATHOMORPHOLOGICAL ANALYSIS OF THE LIVER IN CHRONIC HEPATITIS

Resume: The concept of antiviral protection of hepatocytes is presented, which consists in reducing the biosynthetic reactions of hepatocytes and the ability to eliminate viral particles.

It was found that the degree of activity of chronic hepatitis is determined neither by the number of infected hepatocytes, nor by the content of hepatitis virus RNA in blood and liver tissue samples.

The leading role in the development of liver cirrhosis is played by the death of hepatocytes. Possibility of reduction of perihepatocellular fibrosis due to resorption of collagen fibrils by hepatocytes was shown.

Key words: chronic hepatitis C, liver cirrhosis, liver biopsy, pathomorphology.

Актуальность. Хронические заболевания печени являются серьезной проблемой современной гепатологии, что обусловлено значительным распространением и ростом заболеваемости острыми и хроническими формами вирусных гепатитов и алкогольных поражений печени[2].

По данным А.И. Хазанова (2012), около 2/3 летально закончившихся заболеваний печени составляют циррозы. Вирусные гепатиты В, С и токсическое воздействие этанола являются наиболее частыми этиологическими факторами развития цирроза печени.

Гепатоциты представляют собой огромную клеточную систему, специализированную на выполнение многообразных метаболических и биосинтетических функций. Несмотря на то, что ткань печени на первый взгляд выглядит мономорфной, она гетерогенна с точки зрения и структуры, и функции. Эта гетерогенность обусловлена кровоснабжением долики: клетки, локализующиеся в перипортальной зоне, отличаются от клеток перивенулярной зоны по набору ключевых ферментов, рецепторов и субклеточных структур и в связи с этим имеют различные функциональные способности. В большинстве случаев мозаичность повреждений связана с метаболической гетерогенностью гепатоцитов[1].

Изменения гепатоцитов, интерпретируемые как дистрофические, могут отражать как повреждение их структур и нарушение функции, так и наоборот, интенсивную функцию клеток, их повышенную метаболическую активность. Особенно наглядно это положение подтверждается при использовании элеюронной микроскопии, что позволяет не только видеть

изменения ультраструктуры клетки, но одновременно оценивать ее функциональное состояние[3].

Цель исследования. Изучить клиническо-патоморфологические основы межклеточных взаимодействий популяций печени для разработки концепции эндотелиально-стромально-паренхиматозных взаимодействий при хроническом гепатите.

Материалы и методы исследования. Хронический гепатит С. Исследованы 112 пациентов с хронической HCV-инфекцией (75 мужчин и 37 женщин в возрасте от 18 до 62 лет); 43 пациента инфицированы при внутривенном употреблении наркотических веществ (опиатов), среди них преобладали мужчины молодого возраста, частота и длительность употребления наркотических веществ варьировали.

Результаты исследования. Наличие РНК вируса гепатита С в крови и/или ткани печени по данным полимеразной цепной реакции и число инфицированных гепатоцитов (по экспрессии NS3Ag при иммуногистохимическом исследовании) не имеют достоверной связи со степенью активности инфекционного процесса, оцениваемой по клинико-биохимическим тестам и патоморфологическому исследованию биоптатов печени. При позитивной иммунодетекции NS3Ag HCV в биоптатах печени установлена слабо выраженная (53% случаев) и минимальная (18% случаев) степень активности хронического гепатита С при различном количестве экспрессирующих NS3Ag гепатоцитов. Количество инфицированных гепатоцитов не коррелировало со степенью активности инфекционно-вирусного процесса. При сравнительно высоком уровне вирусемии (от 10^6 до 10^8 копий HCV в 1 мл плазмы крови - предел тест-системы) доминируют минимальные изменения структуры печени: в 60% случаев выявлена слабо выраженная степень активности HCV-инфекции ($r=0,631$, $p < 0,001$).

При генотипировании HCV в 53% случаев выявлен генотип 1b, в 30% случаев - генотип 2, в 15% - генотип 3a. Сопоставление генотипа HCV с уровнем виремии и степенью активности инфекционного процесса не выявило корреляционной связи. При генотипе 1b в 80% случаев установлена слабо выраженная (70% случаев) и минимальная (10% случаев) степень активности инфекционного процесса. При тестировании пяти биологических субстратов РНК HCV выявлена преимущественно в ткани печени - 79% случаев, в сыворотке крови - 77% и мононуклеарных клетках крови - 73%; одновременно и в сыворотке, и в мононуклеарах - в 55% наблюдений, при этом в 18% случаев РНК HCV обнаружена в клеточных элементах и отсутствовала в сыворотке крови. РНК HCV выявлена в образцах слюны у 7 человек, в моче - у 5, у 3 пациентов - в обоих субстратах.

Наличие РНК HCV в нагивной ткани печени сопровождалось иммуногистохимическим выявлением NS3-антигена, т.е. иммунодетекция NS3 в гепатоцитах может рассматриваться как структурный маркер репликации вируса гепатита С. В большинстве случаев выявление антител к NS3 в сыворотке крови сочеталось с экспрессией NS3-аНТНreНа в гепатоцитах. Интенсивная (выраженная и умеренная) иммуногистохимическая реакция с NS3-аНТНreНОМ HCV в биоптатах печени в большинстве случаев сочеталась с нормальными показателями аминотрансфераз.

Анализ сопоставления серологических маркеров репликации вируса гепатита С по данным ПЦР и степени активности инфекционно-вирусного процесса по биоптатам печени показал, что при наличии РНК HCV в сыворотке и/или мононуклеарных клетках крови в 71% случаев в биоптатах обнаружена минимальная (16%) и слабо выраженная (55%) степень активности процесса. При отрицательной реакции на РНК HCV также преобладали минимальные патологические изменения в ткани печени. Статистический анализ не выявил корреляционной связи между

наличием репликации вируса в крови и проявлениями структурных изменений в ткани печени. Отсутствие зависимости между репликацией HCV и степенью поражения печени при хронической HCV-инфекции обусловлено выраженной антивирусной реакцией гепатоцитов, фенотипически проявляющейся клеточно-инволютивной дистрофией.

Комбинация РНК-вируса гепатита С и ДНК-вируса гепатита В вызывает фенотипическую гетерогенность популяции гепатоцитов. РНК-геномный вирус гепатита С повреждает преимущественно цитоплазматические органеллы при сохранении ядра. ДНК-геномный вирус гепатита В вызывает деграцию ядерного компартмента при относительном сохранении ультраструктуры цитоплазматического. Ведущими ультраструктурными маркерами этанолового воздействия наряду с крупновезикулярной липидной инфильтрацией гепатоцитов являются формирование мегамитохондрий и гиперплазия агранулярной цитоплазматической сети.

При микст-инфекции HCV+HBV доминирует умеренно прогрессирующий фиброз печени - 54% случаев. При микст-инфекции в сочетании с воздействием этанола темпы прогрессирования распределены равномерно, что определяется периодами абстиненции. При циррозе печени алкогольного генеза достоверное определение темпов прогрессирования затруднено. В целом отмечено ускорение темпов фиброгенеза и развития цирроза печени при воздействии гепатотоксичных факторов, главными из которых являются этанол и гелминтоцидные препараты.

При циррозе печени инфекционно-вирусного генеза (HCVh HBV) в клинической картине преобладали гепатомегалия (93%), астеновегетативный и болевой абдоминальный синдромы (по 80%), холестаз (67%) (уровень щелочной фосфатазы достоверно выше по сравнению с другими группами), выраженные внепеченочные проявления (67%, в том числе ар-

тралгии - 27% и сахарный диабет - 26%) и спленомегалия (53% случаев). По шкале Чайлд-Пью классы цирроза печени (А, В и С) распределились по 47, 47 и 7% соответственно.

При циррозе печени инфекционно-токсического генеза (НСУ+НВУ+этанол) доминировали гепатомегалия (100%), астеновегетативный и болевой абдоминальный синдромы (89 и 84% соответственно), холестаз (74%), спленомегалия (58%), отечно-асцитический синдром и варикозное расширение вен пищевода (по 53%). По шкале Чайлд-Пью классы цирроза печени (А, В и С) распределились следующим образом: 32, 58 и 11 % случаев.

В биоптатах печени при циррозе алкогольного генеза имели место портальный, значительный центральный, периферический и диффузный перигепатоцеллюлярный фиброз (по 100% случаев), диффузная крупновезикулярная липидная инфильтрация гепатоцитов (75%) (маркер токсического воздействия), присутствие в клеточном инфильтрате нейтрофильных лейкоцитов, наличие алкогольного гиалина (63%) и более часто встречающийся, по сравнению с циррозом НСУ+НВУ и циррозом печени смешанной этиологии, внутриклеточный холестаз.

Особенностями морфологических изменений при НСУ+НВУ-циррозе печени являются сочетание выраженного портального и пери-портального фиброза (100%), центрального (метаболического) и перигепатоцеллюлярного фиброза (по 45% случаев), а также во всех случаях - гиперплазия лимфоидной ткани. Изменения паренхиматозного компартмента печени определялись мелко- и средневезикулярной липидной инфильтрацией гепатоцитов (100%), ацидофильной дегенерацией (43%), внутриклеточным холестазом (34%) и диффузной клеточно-инволютивной дистрофией (32% случаев). При сочетанном воздействии этанола увеличивается доля метаболического и перигепатоцеллюлярного фиброза

(77 и 72% соответственно), а также в 2,3 раза возрастает выявление гемосидерина в биоптатах печени.

Вывод. Полученные результаты раскрывают новые закономерности тканевых, клеточных и внутриклеточных реакций, имеющие большое теоретическое и практическое значение. Отсутствие зависимости между репликацией НСУ и степенью активности патологического процесса в печени требует критического пересмотра алгоритмов диагностики и лечения хронического гепатита С, ориентированных на результаты ПЦР как основной диагностический и прогностический фактор заболевания, и подчеркивает необходимость биопсии печени для адекватной диагностики и оценки динамики патологического процесса.

Данные проведенного исследования свидетельствуют о важности комплексного морфологического изучения биопсий печени для дифференциальной диагностики, определения прогноза и тактики терапии хронических заболеваний печени. Результаты исследования целесообразно внести в курс преподавания соответствующих разделов гистологии и гистоморфологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1.Бабошкина Ю.В., Кладова Т.И., Виноградова Е.В. Клинический анализ цирроза печени вирусной и смешанной этиологии // Фундаментальные и прикладные проблемы современной медицины. - Новосибирск, 2014. - С. 1 - 2.

2.Виноградова Е.В., Непомнящих Д. Л., Нохрина Ж.В., Бабошкина Ю.В Клинические особенности фиброзов и циррозов печени вирусного генеза // Клинико-морфологические аспекты общепатологических процессов при социально-значимых заболеваниях. - Новосибирск, 2013. - С. 136 - 137.

3.Непомнящих Д.Л., Нохрина Ж.В., Виноградова Е.В. Клинико-морфологическая диагностика хронического гепатита С+В // Клинико-

морфологические аспекты общепатологических процессов при социально-значимых заболеваниях. - Новосибирск, 2016. - С. 137 - 138.