

УДК: 611-018.5:616.36:616-022.36

## МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ХВОРИХ

Л.В. Мороз<sup>1</sup>, О.С. Андросова<sup>1</sup>, С.М. Антоняк<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

<sup>2</sup>ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН», м. Київ, Україна

Розглядаються дані про морфологічні зміни в печінці у хворих з ВІЛ-інфекцією. Показано, що при коінфекції, спричиненої гепатотропними вірусами, у більшості зразків виявлялись мінімальні або помірні ознаки гістологічної активності при наявності виражених фібротичних та циротичних змін в органі.

**Ключові слова:** ВІЛ-інфекція, печінка, хронічний вірусний гепатит С, хронічний вірусний гепатит В.

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Л.В. Мороз<sup>1</sup>, О.С. Андросова<sup>1</sup>, С.М. Антоняк<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова, г. Винница, Украина

<sup>2</sup>ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН», г. Киев, Украина

Рассматриваются данные о морфологических изменениях в печени у больных с ВИЧ-инфекцией. Показано, что при коинфекции, вызванной гепатотропными вирусами, в большинстве образцов выявлялись минимальные либо умеренные признаки гистологической активности при наличии выраженных фибротических и циротических изменений в органе.

**Ключевые слова:** инфекция, печень, хронический вирусный гепатит С, хронический вирусный гепатит В.

## MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF LIVER DAMAGE IN HIV-INFECTED PATIENTS

L.V. Moroz<sup>1</sup>, O.S. Androsova<sup>1</sup>, S.M. Antonyak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Vinnitsya national medical university named after M.I. Pyrohov, Ukraine,

<sup>2</sup>State Establishment "Institute of epidemiology and infectious diseases named after L.V. Hromashevskiy, National Academy of Medical", Kyiv, Ukraine

This paper presents data of morphological changes in the liver in patients with HIV infection. It is shown that in co-infection caused by hepatotropic viruses, minimal to moderate signs of histological activity in the presence of expressed fibrotic and cirrhotic changes in the organ were revealed in majority of samples.

**Key words:** HIV infection, liver, chronic hepatitis C, chronic hepatitis B.

**Вступ.** Однією з найчастіших реєстрованих патологій у ВІЛ-інфікованих є ураження печінки. Етіологічна структура ураження печінки є різноманітною, але особливо часто вона зумовлена гепатитами різної етіології. За даними Центру з контролю та профілактики захворювань (США, 2012) смертність пацієнтів при вірусному гепатиті С (ХГС) вища, ніж при ВІЛ-інфекції [1]. Широке впровадження в клінічну практику високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) збільшило тривалість життя пацієнтів з ВІЛ, і в даний час хронічне захворювання печінки внаслідок коінфекції з ХГС виходить на перші позиції серед причин захворюваності та смертності в цій групі пацієнтів [2,3]. Коінфекція ХГС/ВІЛ погіршує прогноз перебігу ХГС, прискорює процес формування фіброзу печінки і розвитку цирозу, гепатоцелюлярної карциноми [4]. При типовому перебігу тривалість ХГС становить близько 30 років і більше, в той же час, при коін-

фекції ВІЛ цей проміжок скорочується більш ніж у 2 рази. У даний час термінальна стадія захворювання печінки стала провідною причиною смерті ВІЛ-інфікованих пацієнтів з гепатитами С і В [5,6].

*Метою* нашого дослідження було виявлення морфологічних особливостей ураження печінки у хворих на ВІЛ-інфекцію.

### Матеріали та методи

Вивчення морфологічних особливостей ураження тканини печінки у хворих на ВІЛ-інфекцію здійснювався на основі гістологічного дослідження 28 біоптатів та 15 некроптів. Пункційна біопсія печінки була проведена 28 хворим, серед яких було 20 (71,43%) чоловіків та 8 (28,57%) жінок. Також 30 хворим з коінфекцією ВІЛ/ХГС був виконаний фіброскан. Серед них переважали чоловіки – 19 осіб (63,33%).

З метою оцінки морфологічних змін печінки виконувались гістологічні дослідження гепатобіоптатів,

отриманих шляхом проведення черезшкірної пункційної біопсії печінки (ПБП) міжреберним доступом, зрізаючою голкою типу «UNICUT G 16» фірми «Bard» (Німеччина). Отриманий матеріал фіксували в 10% буферному розчині формаліну. Використовували загальногістологічні методики фарбування: гематоксилін-еозином, пікрофуксином за Ван Гізоном. Оцінку ступеня фіброзу здійснювали за системою METAVIR (Франція, 1994), [Павлов, Івашкин, 2006]. Для оцінки вираженості гістологічних ознак ХГС на тлі ВІЛ-інфекції використовувався метод для визначення активності процесу – індекс гістологічної активності (ІГА) хронічного вірусного гепатиту за R.G. Knodell зі співавт. (1981).

**Результати та обговорення.** У більшості біоптатів та некропатів виявлялись морфологічні ознаки поєднання захворювання з вірусними гепатитами В та С – у 27 (62,79%) осіб. За характером активності процесу (ІГА) розподіл був таким: з низьким ступенем активності – 15 (55,56%) випадків, з помірним – 9 (33,33%), з максимальним – 3 (11,11%). Більшість ВІЛ-інфікованих померлих з вірусними гепатитами мали слабку та помірну запальну активність у печінці.

У некропсіях печінки померлих також спостерігалися ознаки вторинних захворювань, що виникали на тлі ВІЛ-інфекції, таких, як: цитомегаловірусна інфекція – 7 випадків та 5 померлих з токсоплазменою інфекцією.

Серед хворих, яким був виконаний фіброскан, найчастіше зустрічався другий ступінь фіброзу – F2 – у 11 (36,66%)

осіб. F1 та F4 був зареєстрований у 8 (26,67%) пацієнтів, F3 – у 3 осіб (10%).

Тяжкість ураження печінки проявлялася від помірно виражених змін у структурі паренхіматозних елементів органа до незворотних порушень тканини. Гістологічно виявлені ознаки білкової дистрофії печінки різного ступеня вираженості та зміни в паренхіматозно-стромальних відносинах.

Основними морфологічними проявами гепатотоксичного ефекту ВА-АРТ були гістологічні зміни, що свідчать про розвиток гострого, підгострого та хронічного гепатиту із проявами: холестази, дистрофічних змін, гепатоцелюлярного некрозу, фіброзу та інших уражень печінки. Дистрофічні зміни гепатоцитів мали як вогнищевий, так і дифузний характер. Спостерігалась білкова гідропічна дистрофія гепатоцитів, яка іноді переходила в балонну. В ядрах окремих клітин виявляли конденсацію хроматину та їх розпад (рис. 1).

Гістологічно виявлено, що стеатоз був як мікроевезикулярним, так і макроевезикулярним. При макроевезикулярній жировій дистрофії цитоплазму клітини заповнювала одна велика вакуоля жиру, що зсувала клітинне ядро на периферію, а іноді процес завершувався утворенням жирових кіст. В окремих випадках жирова дистрофія гепатоцитів була дифузною і настільки глибокою, що нагадувала жировий гепатоз (токсичну дистрофію печінки) (рис. 2).

У трьох хворих (в одного при некропсії) був морфологічно встановлений цироз печінки вірусної НВВ-

етіології, що характеризувався великими регенераційними вузлами, слабкою запальною реакцією і підкресленою регенераційною активністю гепатоцитів. Були виявлені деякі морфологічні відмінності комбінації ВІЛ/ХГВ, що полягали в менш характерній жировій дистрофії гепатоцитів, з переважанням білкової зернистої чи гідропічної дистрофії. Запальна інфільтрація портальних трактів носила постійний характер, але за межу пограничної

пластинки розповсюджувалась рідко. Спостерігались вогнища «матово-склоподібних» гепатоцитів, що мали дрібні гіпохромні, місцями напівпрозорі, ядра (рис. 3), а також поодинокі гепатоцити з «пісочними ядрами».

При ХГС на тлі ВІЛ-інфекції у біоптатах хворих виділялася сукупність морфологічних особливостей з наявністю лімфоїдних інфільтратів у портальних трактах, що часто при пошкодженні прикордонної пластинки ви-

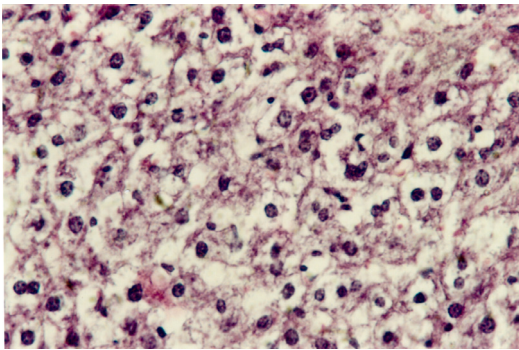


Рисунок 1. Гідропічна дистрофія гепатоцитів з конденсацією хроматину. × 400, гематоксилін-еозин. Хворий К., СНІД.

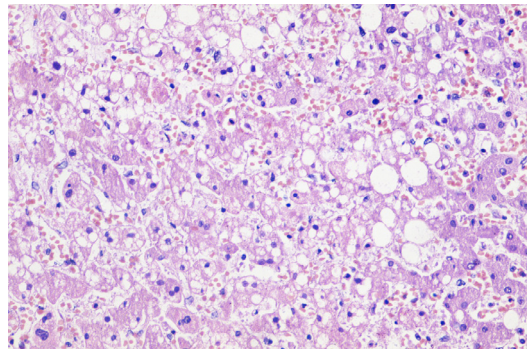


Рисунок 2. Виражена дрібно- та великокаплинна жирова дистрофія гепатоцитів з вогнищами некрозу зі порушенням їх балкової орієнтації. × 200, гематоксилін-еозин. Хворий В., 32 р., СНІД.

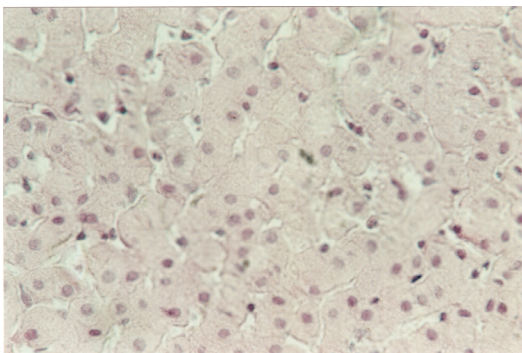


Рисунок 3. «Матово-склоподібні» гепатоцити при хронічному вірусному гепатиті В на тлі ВІЛ-інфекції. × 400, гематоксилін-еозин.

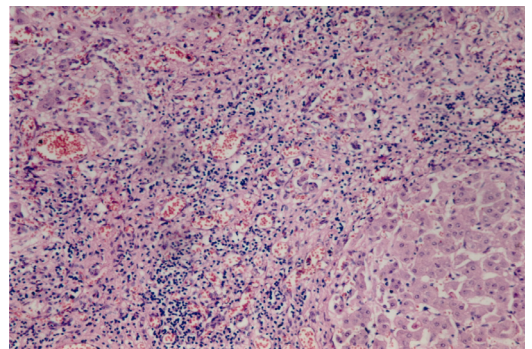


Рисунок 4. Великі вогнища некрозу з нерівномірною запальною інфільтрацією з повнокрів'ям та нетиповим розміщенням кровоносних судин. × 200, гематоксилін-еозин. СНІД + ХГС.

ходили в частку з формуванням так званих «ступінчастих» некрозів. Привертало до себе увагу те, що на тлі ВІЛ-інфекції у вогнищах «ступінчастих» некрозів, виявлялось багато без'ядерних гепатоцитів при незначній лімфоїдній інфільтрації. У біоптатах хворих з коінфекцією ВІЛ/ХГС переважала жирова дистрофія, що характеризувалася наявністю у більшій частині гепатоцитів середніх та великих вакуолей ліпідів, що іноді займали усю цитоплазму та відтісняли органели до периферії клітини. При даній коінфекції були характерні виражені ознаки некрозу гепатоцитів, альтерації і, особливо, проліферації в жовчних протоках. Іноді спостерігався розвиток перидуктального цирозу з великою кількістю колагену. Достатньо часто на тлі ВІЛ-інфекції при ХГС виявлялися великі вогнища некрозу з нерівномірною запальною інфільтрацією та проліферацією жовчних дуктул типу Герінга, що свідчило про мобілізацію резервних механізмів регенерації. Мали місце повнокрів'я та нетипова локалізація кровоносних судин (рис. 4). При хронічних вірусних гепатитах на тлі ВІЛ-інфекції привертало до себе увагу репаративні процеси. Зустрічалися великі гепатоцити зі збільшеними гіперхромними ядрами, цитоплазма таких клітин була базофільною. В окремих випадках гістологічно виявлялися численні двоядерні печінкові клітини, визначалося нерівномірне потовщення печінкових балок.

Патогенетичне значення процесів регенерації подвійне, оскільки з одного боку, вони забезпечують збереження функції печінки в умовах вираженої

дистрофії і некрозу гепатоцитів, з іншого – формування псевдоочащочок-вузлів регенеративів, що тиснуть на довколишню тканину, викликаючи постсинусоїдальну гіпертензію. Зміни у порталних трактах і перипортальній зоні найбільш виражені при коінфекціях ВІЛ/ВГС, ВІЛ/ВГВ. Портальні тракти в основному були потовщені, склерозовані, з тяжами фібробластів і фіброцитів.

В окремих випадках порталні тракти представлені зрілою сполучною тканиною, в якій відсутні кровоносні судини та жовчні протоки без запальної інфільтрації, що свідчило про наслідки ХГВ на тлі ВІЛ.

У більшості коінфікованих осіб цироз печінки розвивався швидше і утричі частіше, ніж у хворих з моноінфекцією. Цироз печінки у хворих з коінфекцією ВІЛ/ХГС мав місце ще до значних порушень у системі імунітету, але пов'язана з цим декомпенсація з розвитком печінкової недостатності, зазвичай, відбувалася на останніх стадіях ВІЛ-інфекції.

**Висновки.** Морфологічна картина у тканині печінки хворих на ВІЛ-інфекцію характеризується видами ураження органа комбінованого характеру з ознаками переважання білкової дистрофії печінки різного ступеня вираженості та змін в паренхіматозно-стромальних взаємовідносинах.

При коінфекції, спричиненої гепатотропними вірусами, в переважній більшості зразків (68,75%) виявлялись мінімальні або помірні ознаки гістологічної активності при наявності виражених фібротичних та циротичних змін в органі.

## **Література**

1. Фазылов Ф.Х. Цитокины как маркеры функциональной активности иммунокомпетентных клеток у ВГС/ВИЧ пациентов при проведении комбинированной противовирусной терапии ХГС / Ф.Х. Фазылов, Э.Р. Манапова, М.Л. Гольц и др. // ВИЧ- инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т. 4, № 4. – С. 52–56.
2. Моисеев С.В. Хронический гепатит С у ВИЧ-инфицированных / С.В. Моисеев, Г.М. Кожевникова, В.Г. Канестри и др. // Клиническая фармакология и терапия. – 2011. – №20 (4). – С. 1-7.
3. Gonzalez S.A. Коинфекция ВИЧ/Вирусный гепатит С у пациентов с нормальным уровнем аланиновой аминотрансферазы / S.A.Gonzales, R.-C. Liu, B.R.Edlin at al. // JAIDS. – 2007. – том 1, вып. 1. – С. 54-64.
4. Motoi Matsukura Ультраструктура печени и уровень митохондриальной ДНК при сочетании ВИЧ-инфекции и гепатита С: отсутствие признаков повреждения митохондрий на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии / Motoi Matsukura, Fanny Chu, May Au et al. // AIDS. – 2008. – P. 1226-1229.
5. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Биопсия печени: методология и практика сегодня // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – №4. – С.65-78.
6. Покровская А.В. Факторы, влияющие на течение ВИЧ-инфекции / А.В. Покровская // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – №3. – С. 60-63.