

© Андросова О.С.

УДК: 611-018.5:616.36:616-022.36

**Андросова О.С.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра інфекційних хвороб з курсом епідеміології (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

## МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ХВОРИХ НА ТЛІ КОІНФІКУВАННЯ ГЕПАТОТРОПНИМИ ВІРУСАМИ ТА ПРИЙОМУ ВИСОКОАКТИВНОЇ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ

**Резюме.** Дана робота присвячена морфологічним змінам в печінці у хворих з ВІЛ-інфекцією на тлі прийому високоактивної антиретровірусної терапії та коінфікуванні гепатотропними вірусами. Показано, що при коінфекції, спричиненої гепатотропними вірусами, у переважній більшості зразків виявляли мінімальні або помірні ознаки гістологічної активності при наявності виражених фібротичних та циротичних змін в органі.

**Ключові слова:** ВІЛ-інфекція, печінка, високоактивна антиретровірусна терапія.

### Вступ

ВІЛ-інфекція продовжує посідати провідне місце серед проблем охорони здоров'я багатьох країн світу. Однією з найбільш часто реєстрованих патологій у ВІЛ-інфікованих є ураження печінки. Етіологічна структура ураження печінки є різноманітною, але особливо часто вона зумовлена гепатитами різної етіології. Також зміни з боку печінки у ВІЛ-інфікованих осіб, окрім вірусних гепатитів, можуть бути обумовлені туберкульозом, цитомегаловірусною інфекцією, токсоплазмозом, онкологічними захворюваннями [Литвиненко, 2007; Матвієвська та ін., 2012].

Завдяки впровадженню ВААРТ ВІЛ-інфекція з категорії фатальних трансформована у категорію хронічних з невизначеним прогнозом. Застосування протягом останніх років ВААРТ дозволило знизити смертність від СНІДу в 7-8 разів [Колесникова, 2008; Cohn et al., 2011].

З огляду на вищезазначене, актуальним є поглиблене вивчення морфологічних особливостей печінки у ВІЛ-інфікованих осіб.

*Метою* нашого дослідження було виявлення морфологічних особливостей ураження печінки у хворих з ВІЛ-інфекцією на тлі прийому ВААРТ та на тлі коінфікування гепатотропними вірусами.

### Матеріали та методи

Морфологічні особливості ураження тканини печінки у хворих з ВІЛ-інфекцією вивчали на основі гістологічного дослідження 28 біоптатів та 15 некропатів. Пункційну біопсію печінки провели 28 хворим, серед яких було 20 (71,43%) чоловіків та 8 (28,57%) жінок. Серед всіх досліджуваних хворих вживання ін'єкційних наркотичних речовин в анамнезі було виявлено у 67,44% осіб, вживання алкоголю у 25,58% пацієнтів.

Усі хворі, інфіковані вірусом імунодефіциту людини, приймали високоактивну антиретровірусну терапію, яка включала в себе прийом не менш ніж трьох препаратів з різними механізмами дії. Таку терапію призначали згідно з наказами МОЗ України №658 від 04.10.2006 (втратив чинність 12.07.2010 р.) та №551 від 17.07.2010 р.

З метою оцінки характеру морфологічних змін печінки виконували гістологічні дослідження гепатобіоптатів, отримані шляхом проведення черезшкірної пункційної біопсії печінки (ПБП) міжреберним доступом, зрізаючою голкою типу "UNICUT G 16" фірми "Bard" (Німеччина). Отриманий матеріал фіксували у 10% буферному розчині формаліну. Використовували загальногістологічні методики фарбування: гематоксилін-еозин, пікрофуксин за Ван Гізоном. Оцінку ступеня фіброзу здійснювали за системою METAVIR (Франція, 1994) [Павлов, Івашкин, 2006].

### Результати. Обговорення

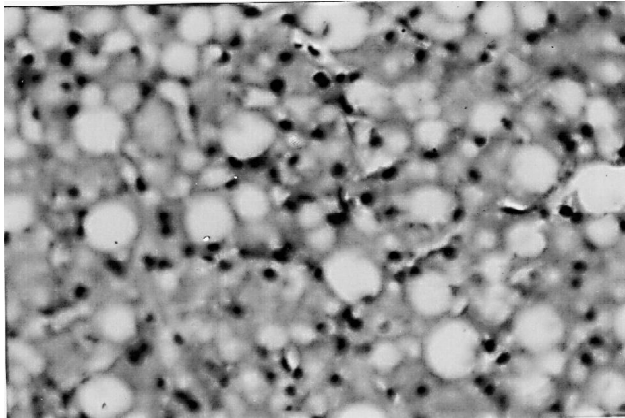
У біоптатах та некропатах виявлялись морфологічні ознаки поєднання захворювання з вірусними гепатитами В та С - у 62,79% осіб. Більшість ВІЛ-інфікованих померлих з вірусними гепатитами мали слабку та помірну запальну активність у печінці.

У 15 спостереженнях діагностовано туберкульоз. При гістологічному дослідженні печінки звертала на себе увага тенденція до розвитку деструктивних і поширених форм туберкульозу з некротичними реакціями та розпадом без формування гранульом. Вогнища казеозного некрозу зі слабо вираженими ексудативно-проліферативними процесами свідчать про важкий ступінь імуносупресії ВІЛ-інфікованих.

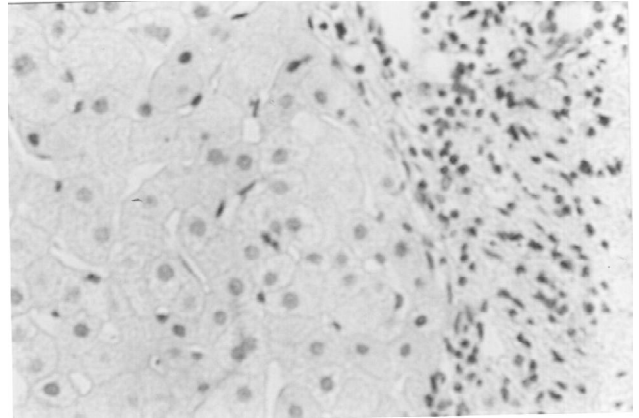
У некропсіях печінки померлих спостерігалися ознаки вторинних захворювань, що виникали на тлі ВІЛ-інфекції, таких, як: цитомегаловірусна інфекція - 7 випадків та 5 померлих з токсоплазмозною інфекцією.

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.

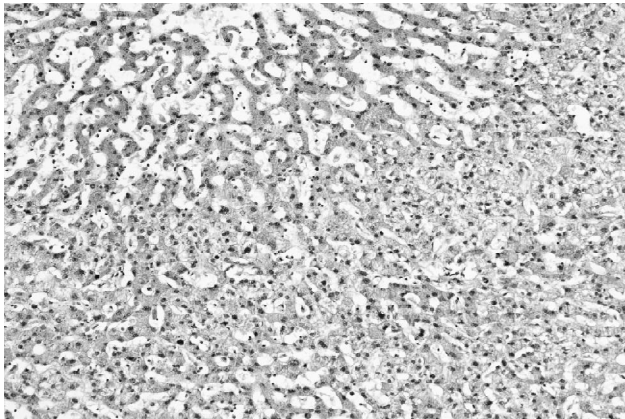
Основними морфологічними проявами гепатотоксичного ефекту ВААРТ були гістологічні зміни, що свідчать про розвиток гострого, підгострого та хронічного



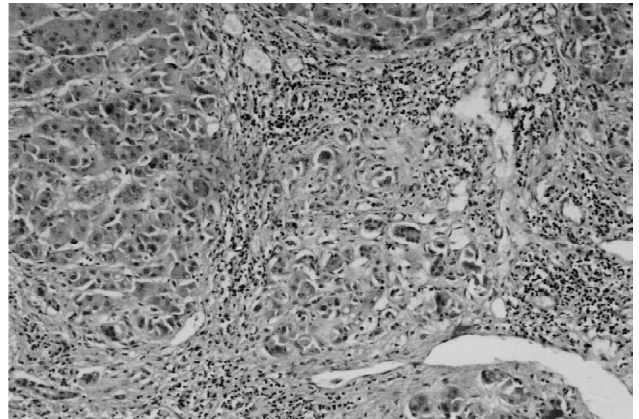
**Рис. 1.** СНІД. Дифузна крупновакуольна жирова дистрофія гепатоцитів з утворенням множинних стеатокіст. Гематоксилін-еозин. x400.



**Рис. 2.** Перипортальний некроз гепатоцитів на тлі помірної запальної інфільтрації портального тракту. Гематоксилін-еозин. x400.



**Рис. 3.** Хворий С., 31 рік, СНІД. Вогнищеве розширення просторів Діссе прозорою рідиною з набуханням ендотеліоцитів і з фокальними некрозами гепатоцитів. Гематоксилін-еозин. x200.



**Рис. 4.** Формування цирозу печінки на тлі хронічного холестаτικού гепатиту. Гематоксилін-еозин. x200.

ного гепатиту із проявами холестазу, дистрофічних змін, гепатоцелюлярного некрозу, фіброзу та інших уражень печінки. Дистрофічні зміни гепатоцитів мали як вогнищевий, так і дифузний характер. В окремих випадках жирова дистрофія гепатоцитів була дифузною і настільки глибокою, що нагадувала жировий гепатоз (токсичну дистрофію печінки) (рис. 1). Мали місце ураження гепатоцитів у вигляді перипортального, фокального та субтотального некрозів (рис. 2).

Альтерація паренхіми печінки іноді полягала у розвитку коагуляційного некрозу, що характеризувався гіаліно-крапельною дистрофією та глибоким розпадом цитоплазми клітин, що частіше спостерігалася на тлі особливо значного повнокрів'я з наявністю дрібних геморагічних екстравазатів.

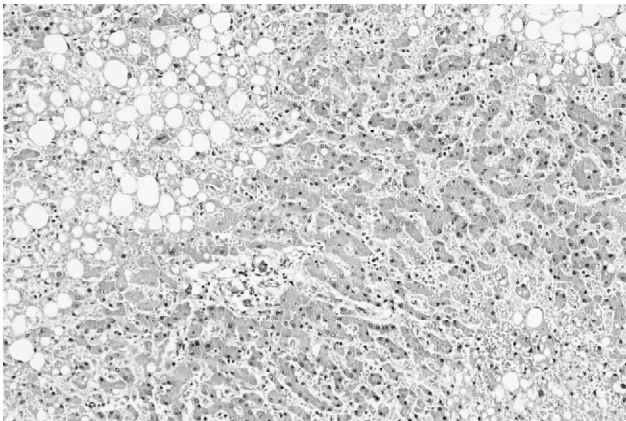
У двох випадках переважали ознаки ексудації, характерні для гострих, токсичного генезу, гепатитів, що гістологічно проявлялось вогнищевим розширенням просторів Діссе рідиною (рис. 3).

В інших зразках (n=26) були виявлені ознаки хронізації процесу, характерні для хронічного активного гепатиту, хронічного холестазу, фіброзу з переходом у цироз (рис. 4).

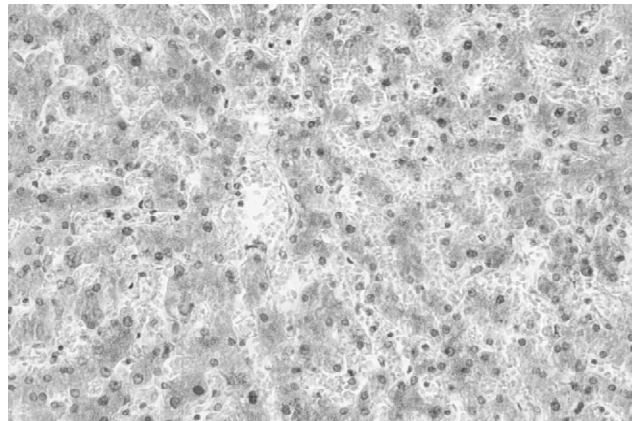
Привертали до себе увагу морфологічні зміни неспецифічного характеру, що притаманні токсичному впливу. Так, у хворих, які вживали наркотики (29 осіб), виявлено ознаки токсичного гепатиту, основними морфологічними критеріями якого були жирова дистрофія гепатоцитів, центролобулярні вогнища некрозу, наявність ліпофусцину в печінкових клітинах та непостійна еозинофільна інфільтрація стромі. Досить характерним для уражень печінки при наркоманії та ВІЛ-інфекції були паренхіматозна білкова дистрофія у вигляді зернистої, гіаліново-крапельної, рідше гідропічної дистрофії (рис. 5).

Характерним було пошкодження міжчасточкових жовчних проток, що проявлялося набуханням епітелію з розвитком холестазу. Лімфоїдно-гістіоцитарна запальна інфільтрація була менш вираженою. Інфільтрація була помірна і переважно представлена нейтрофільними та еозинофільними лейкоцитами. Типовими була поява нечисленних макрофагів та плазматичних клітин у портальних трактах. Місцями у просвіті кровоносних судин тріад спостерігались явища порушення кровообігу у вигляді стазу зі складом еритроцитів та набряку.

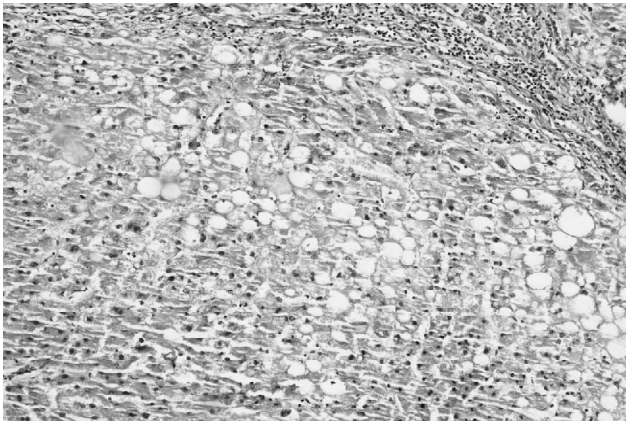
При токсичній дії наркотичних засобів на печінку на



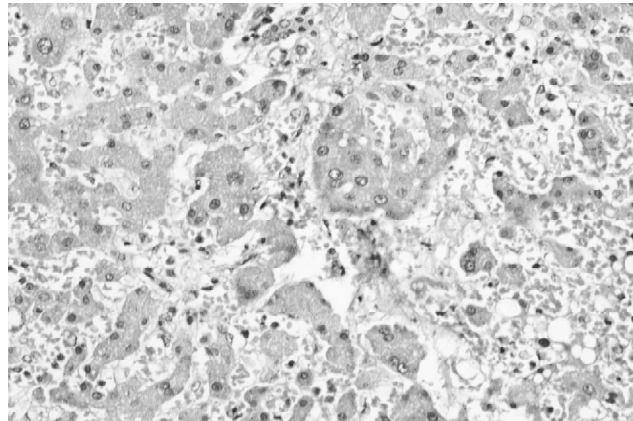
**Рис. 5.** Крупновогнищева, центролобулярна жирова дистрофія гепатоцитів з утворенням жирових кіст. Помірна запальна інфільтрація у поєднанні з фокусами некрозу. Гематоксилін-еозин. x200.



**Рис. 6.** Хворий Д., 34 років. Виражене повнокрів'я печінки з наявністю геморагічних екстравазатів та значного накопичення гемосидерину в гепатоцитах. Гематоксилін-еозин. x400.



**Рис. 7.** Хворий С., 35 років. Алкогольне ураження печінки - жирова гепатоз, вогнищеві некрози гепатоцитів, формування алкогольного цирозу, запальна інфільтрація портального тракту. x200.



**Рис. 8.** Хворий К., 27 р., СНІД + ЦМВ. Цитомегаловірусне ураження печінки у ВІЛ-інфікованого. Визначається гігантноклітинний метаморфоз гепатоцитів на тлі вираженого повнокрів'я та набряку. Гематоксилін-еозин. x400.

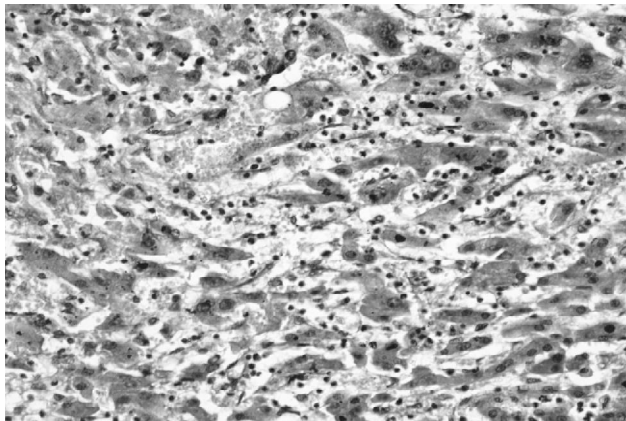
тлі ВІЛ-інфекції за результатами гістологічних досліджень, констатовано розвиток холестатичного гепатиту, що морфологічно підтверджувалося наявністю склерозивного холангіту з макрофагальним характером запального інфільтрату, іноді з утворенням неспецифічних гранульом. У таких випадках при гістологічному дослідженні визначався некроз епітелію з десквамацією клітин та утворенням дефектів у епітеліальній стінці жовчовивідних шляхів та набряку периканалікулярної стромі. В одному випадку привертало до себе увагу особливо виражене гостре повнокрів'я органа з геморагічними екстравазатами та гемосидерозом (рис. 6).

Крім токсичного впливу, окремо ВААРТ та у поєднанні з анамнестичним вживанням наркотичних речовин у 11 хворих суттєву роль у пошкодженні печінки відіграло вживання етанолу. При цьому в біоптатах даної групи хворих була виявлена виражена жирова дистрофія гепатоцитів із формуванням жирових некрозів та ліпогранульом, центролобулярні вогнища коліквацийного некрозу, наявність гемосидерину в печінкових клітинах, рясна домішка нейтрофільних лейкоцитів у лімфогісти-

оцитарному інфільтраті, наявність алкогольного гіаліну й тілець Меллорі, виражені склеротичні зміни портальної й внутрішньочасточкової стромі, аж до розвитку цирозу печінки; склерозування стінок центральних вен з переважанням перичелюлярного фіброзу в центрі часточок, наявність мегамітохондрій у гепатоцитах (рис. 7).

У частини хворих з ВІЛ-інфекцією на тлі глибокого імунодефіциту в біоптатах та некроптатах були виявлені й інші поєднані ураження печінки, такі, як туберкульоз, цитомегаловірусна інфекція, токсоплазмоз, грибові ураження.

У випадках поєднання туберкульозу на тлі ВІЛ-інфекції мала місце генералізація патологічних процесів: множинні позалеганеві локалізації туберкульозу, особливістю яких була велика частота деструктивних і поширених форм, а некротичні реакції не супроводжуються формуванням гранульом. Тканинні реакції на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції реалізувалися характерними туберкульозними гранульомами не у всіх випадках. Переважали вогнища казеозного некрозу зі слабко вираженими ексудативно-проліферативними процесами навколо,



**Рис. 9.** Ураження печінки токсоплазмозної етіології. Наявність псевдоцист у синусоїдах на тлі нерівномірного пошкодження та набряку, наявність плазмодитів у запальному інфільтраті. Вогнище коагуляційного некрозу гепатоцитів. Гематоксилін-еозин. x400.

натомість часто траплялося гнійне розплавлення некротизованої тканини. Гістологічні зміни при мікобактеріальному ураженні печінки зазвичай корелювали зі ступенем імуносупресії, зумовленої СНІДом. У більшості хворих виявлені міліарні ураження печінки з наявністю дрібних міліарних вузликів некротичного типу з незначною лімфоїдною перефокальною інфільтрацією.

Таким чином, туберкульоз печінки у хворих на СНІД морфологічно характеризувався значним ураженням паренхіми, вираженою альтеративно-ексудативною реакцією, слабкою проліферативною реакцією.

При гістологічному дослідженні біоптатів печінки

#### Список літератури

- Колесникова Е.В. Особенности поражения печени при ВИЧ-инфекции //Е.В. Колесникова //Сучасна гастроентеролог.- 2008.- №5 (43).- С.100-104.
- Литвиненко М.В. Морфологічні зміни у печінці померлих від ВІЛ-інфекції / М.В.Литвиненко //Морфологія.- 2007.- Т.1, №7.- С.49-54.
- Матвієвська Н.В. Патоморфологія печінки у ВІЛ-інфікованих пацієнтів / Н.В.Матвієвська, В.М.Циркунов, Н.І.Прокопчик //Інфекційні хвороби.- 2012.- №3.- С.15-23.
- Павлов Ч.С. Биопсия печени: методология и практика сегодня /Ч.С.Павлов, В.Т.Ивашкин //Росс. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.- 2006.- №4.- С.65-78.
- Про затвердження клінічного Протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків (із змінами, внесеними згідно з наказом № 766 від 10.09.2010р.): Витяг: Наказ МОЗ України №551 від 12.07.2010 р.: зб. нормат.-директ. док. з охорони здоров'я.- 2010.- №10.- С.48.
- Association of ongoing drug and alcohol use with non-adherence to antiretroviral therapy and higher risk of AIDS and death: results from ACTG 362 / S.E.Cohn, H.Jiang, J.A.Mccutchan [et al.] //AIDS care.- 2011.- Vol.23 (6).- P.775-785.

#### Андросова О.С.

#### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ КОИНФИЦИРОВАНИЯ ГЕПАТОТРОПНЫМИ ВИРУСАМИ И ПРИЁМА ВЫСОКОАКТИВНОЙ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

**Резюме.** Данная работа посвящена морфологическим изменениям в печени у больных с ВИЧ-инфекцией на фоне приема высокоактивной антиретровирусной терапии и коинфицирования гепатотропными вирусами. Показано, что при коинфекции, вызванной гепатотропными вирусами, в подавляющем большинстве образцов выявлялись минимальные или умеренные признаки гистологической активности при наличии выраженных фибротических и цирротических изменений в органе.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, печень, высокоактивная антиретровирусная терапия.

#### Androsova O.S.

#### MORPHOLOGICAL FEATURES OF LIVER DISEASE IN HIV-INFECTED PATIENTS DURING COINFECTION WITH HEPATOTROPIC VIRUSES AND RECEIVING HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY

**Summary.** This article contains data of morphological changes in the liver of the patients with HIV infection during coinfection with hepatotropic viruses, which damages liver and receiving highly active antiretroviral therapy. It is shown that co-infection with hepatotropic viruses, in most cases are identified minimal or moderate signs of histological activity in the presence of fibrotic and cirrhotic expressed changes in the organ.

**Key words:** *HIV infection, liver, highly active antiretroviral therapy.*

Стаття надійшла до редакції 3. 11. 2014

Андросова Ольга Сергіївна - к. мед. н., доцент кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; aos1612@mail.ru

© Асланова Р.А.

УДК: 618.46: 616.61

Асланова Р.А.

Медицинский факультет университета Тракья, Турция (ул. Кокасинан Севки Арман 42, г. Эдирне, 22001, Турция)

## ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЛАЦЕНТ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

**Резюме.** В статье представлены результаты гистологических исследований плацент от здоровых беременных (105) и беременных с преэклампсией (105). Гистологические исследования свидетельствовали о том, что у рожениц с диагнозом "преэклампсия" по сравнению с контрольной группой, чаще всего выявляются морфологические маркеры хронической плацентарной недостаточности различной степени, проявляющиеся нарушением созревания ворсинчатого дерева, склеротическими изменениями стромы ворсин, наличием острых атеросклерозов, а также выявлением тяжелой и легкой патологии хориона.

**Ключевые слова:** *здоровая беременность, преэклампсия, плацента, патогистологические исследование.*

### Введение

Преэклампсия (ПЭ) - это патологическое состояние, осложняющее течение беременности и характеризующееся нарушением сосудистой, нервной, эндокринной и иммунной систем, системы гемостаза, изменениями функции почек, печени, плаценты, головного мозга, различными метаболическими изменениями адаптационных систем организма [Танько та ін., 2007; Айламазян, Мозговая, 2008; Иванов, Прочан, 2010]. Это специфический синдром, который клинически проявляется после 20 недель беременности повышенным артериальным давлением, протеинурией и отеками. Преэклампсия встречается у 2-7% беременных и является основной причиной смертности рожениц в США и Западной Европе [Alexander et al., 2001; Smets et al., 2006]. Несмотря на многочисленные исследования, этиология и патогенез преэклампсии до конца не изучен.

Целью настоящего исследования явилось изучение гистологической структуры и сопоставление плацент нормальных беременных и беременных, у которых период гестации осложнился преэклампсией.

### Материалы и методы

В период с 2012 по 2014 г. были проанализированы роды 105 здоровых женщин с физиологически протекающей беременностью (контрольная группа) и 105 беременных, у которых гестационный период был осложнен преэклампсией (группа беременных с преэклампсией) Родильного Отделения и Отделения Женских Болезней Медицинского факультета Университета Тракья. Возраст беременных колебался от 17 до 43 лет. Средний возраст составил  $29 \pm 6,4$  лет. Беременные сахарным диабетом, хронической гипертензией, печеночными и почечными заболеваниями, беременные, ранее имевшие в анамнезе тромбоэмболию и тромбофилию, а также беременные с фетальной аномалией и многоплодные беременные были исключены из исследования.

Из клинических данных определяли следующие параметры: возраст, *gravida*, количество родов и выкидышей, определение недели беременности по гестации и ультразвуковому исследованию, систолическое и диастолическое давление.

В данной работе помимо сбора анамнестических, демографических и клинических данных, изучения историй болезней беременных, всем пациенткам проводили полное лабораторное обследование, включающее определение креатинина, мочевины, количества тромбоцитов, аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, определение белка в общем анализе мочи и в суточной моче. Устанавливали наличие или отсутствие задержки внутриутробного развития. Для постановки диагноза и оценки степени тяжести гестоза основывались на критериях American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).

Беременные с признаками преэклампсии, развившуюся до 34 недель беременности были отнесены в группу ранней преэклампсии. Пациентки с признаками преэклампсии, которые развились после 34 недели беременности отнесены в группу поздней преэклампсии. Беременные контрольной группы, родоразрешение у которых осуществилось до 34 недель беременности, были отнесены в группу преждевременных родов. Беременные, осуществившие роды после 34 недели беременности, отнесены в группу своевременных родов.

У беременных контрольной группы (105) и у пациенток с признаками преэклампсии (105) сразу же после физиологических родов и кесарева сечения забирали плаценту и пуповину, которые отправляли в Отделение Патологии Медицинского Факультета Университета Тракая. Плаценты пациенток основной и контрольной групп замораживали непосредственно после родоразрешения, забирали материал для гистологического исследования, который фиксировали в парафине,