

## УЛЬТРАМІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ В ТКАНИНІ ПЕЧІНКИ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ІЗ КОМОРБІДНОЮ ОПІОЇДНОЮ ЗАЛЕЖНІСТЮ

Л.Л. Пінський, М.О. Овчаренко, В.Д. Мішись

**Резюме.** У роботі проаналізовані результати електронно-мікроскопічного дослідження біоптатів печінки хворих на хронічний гепатит С, сполучний із опіоїдною залежністю. Встановлені особливості впливу активності гепатиту і вираженості стеатозу на прогресування фіброзу печінки.

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, опіоїдна залежність, патологія печінки, електронна мікроскопія.

Зростаюча захворюваність на опіоїдну залежність (ОЗ), в тому числі серед осіб молодого віку, є серйозною медичною та соціальною проблемою [1, 2, 3, 4]. У значній кількості хворих на опіоїдну залежність, має місце коморбідна патологія, яка є обтяжливим фактором щодо прогнозу перебігу хвороби [7, 12]. Значущими в патогенезі прогресування ОЗ є патологія печінки, зокрема хронічні вірусні гепатити [6, 8]. Частота зустрічаємості ХГС у опіоїдних наркозалежних складає від 73 до 92% спостережень в різних вікових групах [9, 10]. Зростаючі морфологічні зміни внаслідок тривалої опійної інтоксикації та реактивації ХГС обумовлюють прогресування фібротичних змін в печінці, утруднюють призначення адекватної терапії [11]. Для оцінки значущих факторів в патогенезі ураження печінки при коморбідній патології – опійній залежності і ХГС доцільним є визначення ультраструктурних змін в тканині печінки за допомогою електронної мікроскопії.

**Метою дослідження** є визначення змін у тканині печінки за даними електронної мікроскопії (ЕМ) у хворих на хронічний гепатит С (ХГС), коморбідний із опіоїдною залежністю (ОЗ).

Досягнення мети вимагає розв'язання таких завдань:

1. Визначити особливості морфологічних змін у структурі печінки хворих на ОЗ, коморбідну з ХГС із низькою активністю гепатиту.
2. Оцінити морфологічні зміни в тканині печінки у опіоїдних наркозалежних із супутнім ХГС із помірною активністю гепатиту.
3. Оцінити вплив профіброгенних факторів на прогресування фіброзу у хворих на ОЗ, коморбідну із ХГС.

### Матеріали та методи

Матеріалами дослідження стали гістологічні препарати тканини печінки 29 хворих на ОЗ у віці від 22 до 39 років (26 осіб чоловічої статі і 3 –

жіночої), які спостерігались у Луганському обласному наркологічному диспансері та Рубіжанському центрі з надання гепатологічної допомоги хворим із опіоїдною залежністю. Критеріями включення до дослідження було встановлення у хворого діагнозу – опіоїдна залежність за критеріями МКБ.10 (F 11.30) та ХГС на підставі комплексу клініко-біохімічних показників, визначення антитіл – анти-НСV і полімеразної ланцюгової реакції – НCV-RNA. Біопсія печінки проводилась під контролем ультразвукового дослідження під місцевою анестезією, величина фрагменту печінкової тканини, яка була отримана при біопсії, була діаметром 0,8 мм та довжиною більш 10 мм. У кожному препараті визначався – індекс гістологічної активності (ІГА) за Knodell R.G. (1981), вираженість фіброзу за класифікацією METAVIR (1994) [5].

### **Результати досліджень та їх обговорення**

У групі хворих із тривалістю ОЗ до 72 місяців та низькою гістологічною активністю хронічного гепатиту С (ХГС) мали місце такі морфологічні зміни в порталній зоні печінкових часточок: помірна лімфомоноцитарна інфільтрація порталних трактів, збільшення активності КК, дегрануляція клітин ІГО.

У гепатоцитах ЦЛЗ спостерігаються виражені відкладення ЛГ, переважно значної щільності із зміщенням органел в ЦТ, зниження площі ГрЕС, поява вільних рибосом в ЦТ, розширення ГлЕС, збіднення вмісту глікогену в ЦТ. В цій групі в перипортальній зоні поряд з активацією створення ЛГ має місце висока активність механізмів деградації ЛГ, що зумовлює значне переважання відкладення ЛГ в центролобулярній зоні у співставленні з перипортальною зоною. В ГЦ перипортальної зони суттєво зростає кількість МХ, які мають безпосередній контакт с ЛГ, що свідчить про активну участь МХ в деградації ЛГ, посилена секреція ЛГ в біліарні капіляри, збільшена кількість ліпофагосом в цитоплазмі та ЛГ з ознаками деградації поверхневого шару.

У ГЦ ЦЛЗ має місце виражена жирова дистрофія з відкладенням гігантських ЛГ із заміщенням ними більшої частини ЦТ. В ППЗ у гепатоцитах без ознак некрозу має місце суттєве збільшення кількості та щільності ЛГ, зниження активності механізмів деградації ліпідів (зменшення кількості МХ, ліпофагосом), зростання площі ГлЕС, руйнування ГрЕС, збіднення ЦТ глікогеном. Характерним також було збільшення у частини пацієнтів кількості нейтрофілоцитів в просвіті Дісе.

Помірна гістологічна активність ХГС супроводжувалась значним збільшенням кількості лімфоцитів в просторі Дісе, зростанням активності лімфоцитів в порталній та перипортальній зонах. В зоні контакту лімфоцитів з ГЦ перипортальної зони мають місце дистрофічні та некротичні зміни ГЦ.

При тривалій ОЗ та помірній гістологічній активності ХГС має місце значне зростання некробіотичних змін в ГЦ порталльної та перипортальної зон особливо в місці контакту ГЦ перипортальної зони, які містять значні відкладення ліпідів, та активних лімфоцитів лімфомоноцитарного інфільтрату порталльної зони, що супроводжується руйнуванням органел ГЦ, вивільненням вмісту фаголізосом ГЦ в цитоплазму клітин. В перипортальній зоні спостерігається значне збільшення високоактивних КК, в яких відбувається збільшення ядер, відділення КК від стінки синусоїда, накопичення фагосом в цитоплазмі КК. В більшості клітин ІТО спостерігається зменшення кількості ліпідних гранул та трансформація цих клітин до фіброblastів.

Прогресування гістологічної активності ХГС та стеатозу ГЦ супроводжуються значним відкладенням колагенових волокон в перицелюлярному та перисинусоїдальному просторах переважно в перипортальній та центролобулярній зонах часточок з розвитком вираженого фіброзу печінки. При цьому синусоїди печінкових часточок здавлені товстими прошарками колагену так, що зникає їх просвіт, та кровоплин в них стає блокованим.

### **Висновки**

1. В групі хворих із тривалістю ОЗ до 72 місяців та низькою гістологічною активністю ХГС мають місце такі морфологічні зміни: в порталній зоні печінкових часточок помірна лімфомоноцитарна інфільтрація порталних трактів, збільшення кількості та активності КК, дегрануляція клітин ІТО. В гепатоцитах центролобулярної зони спостерігаються виражені відкладення ЛГ, переважно значної щільності із зміщенням органел, зниження площі гранулярної ендоплазматичної сітки, поява вільних рибосом в цитоплазмі, розширення гладкої ендоплазматичної сітки, збіднення вмісту глікогену. В цій групі в перипортальній зоні має місце висока активність механізмів деградації ЛГ, що обумовлює значне переважання відкладення ЛГ в центролобулярній зоні у співставленні з перипортальною.

2. При тривалому перебігу ОЗ та помірній гістологічній активності ХГС має місце значне зростання некробіотичних змін у гепатоцитах порталльної та перипортальної зон, особливо, в місці контакту гепатоцитів перипортальної зони, які містять значні відкладення ліпідів, та активних лімфоцитів лімфомоноцитарного інфільтрату порталльної зони, що супроводжується деструкцією органел ГЦ. В гепатоцитах центролобулярної зони має місце виражена жирова дистрофія з відкладенням гігантських ЛГ із заміщенням ними більшої частини органел. В перипортальній зоні в гепатоцитах без ознак некрозу спостерігається суттєве збільшення кількості та щільності ЛГ, зниження активності механізмів деградації ліпідів (зменшення кількості МХ,

ліпофагосом), зростання площі ГлЕС, руйнування ГрЕС, спалахова відсутність глікогену в ЦТ. Характерним також було збільшення у частини пацієнтів кількості нейтрофілоцитів в просвіті Дісе. Прогресування гістологічної активності ХГС та стеатозу ГЦ супроводжуються значним відкладенням колагенових волокон в перипортальному та перисинусоїдальному просторах переважно в перипортальній та центрлобулярній зонах часточок з розвитком вираженого фіброзу печінки, що суттєво уповільнює кровоплин в синусоїдах.

3. У хворих на ОЗ сполучну із ХГС значущими факторами в прогресуванні фіброзу в портальній та перипортальній зонах печінкових часточок є зростання кількості та активності лімфоцитів лімфомоноцитарного інфільтрату в цих зонах та вираженість стеатозу гепатоцитів перипортальної зони. Вираженість фіброзу в центрлобулярній зоні залежить від інтенсивності відкладень жирових гранул в цій зоні та зростає при збільшенні толерантності та терміну вживання наркотиків. Біполярність прогресування фіброзу в центрлобулярній, з одного боку, та в портальній і перипортальній зонах, з другого, є характерною ознакою прогресування ураження печінки при сполучному перебігу ОЗ та ХГС.

4. Електронно-мікроскопічні дослідження печінки у хворих на опіюїдну залежність сполучну із ХГС дозволяють об'єктивно оцінити важкість ушкодження гепатоцитів, переважання токсичного або вірусного компонента в патогенезі ураження печінки у кожного з обстежених пацієнтів, вираженість профіброгенних факторів, ступінь фіброгичних змін в тканині печінки, що є важливим у визначенні прогнозу перебігу хвороби.

### Література

1. Битенский В.С. Современные аспекты патогенеза психических и наркологических заболеваний / В.С. Битенский, Э.В. Мельник // Вісник психічного здоров'я. – 2001. – № 3. – С. 20–23.
2. Линский И.В. Длительность и результаты стационарного лечения больных опиоманией с различной прогрессивностью лечения / И.В. Линский // Архів патології. – 2001. – № 1–2(24–25). – С. 62–66.
3. Минко А.И. Наркология / А.И. Минко, И.В. Линский. – М.: Эксмо, 2004. – 2 изд., испр. и доп. – 736 с.
4. Мишиев В.Д. Современные подходы к лечению разных форм зависимости от психоактивных веществ / В.Д. Мишиев // Архів психіатрії. – 2002. – № 4(31). – С. 61–66.
5. Серов В.В. Морфологическая диагностика заболеваний печени / В.В. Серов, К. Лапиш – М.: Медицина, 1989. – 336 с.
6. Сосин И.К. Диагностическая значимость функциональных проб печени при наркозависимых токсических гепатитах / И.К. Сосин, Ю.Ф. Чуев, Т.К. Задорожная // Современные проблемы диагностики и терапии гепатитов. Приложение к журналу «School of Fundamental Medicine Journal» December, 1999. – Харьков, 2000. – Vol. 5, № 2. – С. 128–132.

7. Сосин И.К. Наркология (монография) / И.К. Сосин, Ю.Ф. Чуев – Харьков : Коллегиум, 2005. – 800 с.

8. Сосин И.К. Реографический мониторинг функционального состояния печени при хронической интоксикации психоактивными веществами / И.К. Сосин, В.И. Сема // Проблемы клініки, діагностики та терапії гепатитів. Зб. наук. праць науково-практичної конференції. – Харків, 2005. – С. 206–208.

9. Hallinan R. Hepatitis C virus prevalence and outcomes among injecting drug users on opioid replacement therapy / R. Hallinan, A. Byrne, J. Amin, G.J. Dore // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Jul;20(7). – P. 1082–1086.

10. McCarthy J.J. Hepatitis C in methadone maintenance patients: prevalence and public policy implications / J.J. McCarthy, N. Flynn // J. Addict Dis. – 2001. – 20(1). – P. 19–31.

11. Methadone and buprenorphine maintenance therapies for patients with hepatitis C virus infected after intravenous drug use / R. Verrando, G. Robaey, C. Matheï, F. Buntinx // Acta Gastroenterol Belg. – 2005. – Vol.68(1). – P.81–85.

12. Zhang T. Drug abuse, innate immunity and hepatitis C virus / T. Zhang, Y. Li, W.Z. Ho // Rev. Med. Virol. – 2006. – Vol.16(5). – P.311–327.

### **УЛЬТРАМИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ТКАНИ ПЕЧЕНИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С И КОМОРБИДНОЙ ОПИОИДНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ**

**Л.Л. Пинский, Н.А. Овчаренко, В.Д. Мишиев**

**Резюме.** *В работе проанализированы результаты электронно-микроскопического исследования биоптатов печени больных с хроническим гепатитом С, сочетанным с опиоидной зависимостью. Установлены особенности влияния активности гепатита и выраженности стеатоза на прогрессирование фиброза печени.*

**Ключевые слова:** *хронический гепатит С, опиоидная зависимость, патология печени, электронная микроскопия.*

### **ELECTRONIC-MICROSCOPIC SIGNS OF CHANGES IN LIVER TISSUE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C, COMPLICATED BY OPIOID DEPENDENCE**

**L.L. Pinsky, M.O. Ovcharenko, V.D. Mishiev**

**Summary.** *Results of electronic-microscopic research of liver tissue sampling of patients with hepatitis C, complicated by opioid dependence were analyzed in the research; features of influence of hepatitis activity and presence of steatosis on progressing of liver fibroses were stated.*

**Key words:** *a chronic hepatitis C, opioid dependence, a liver pathology, electronic microscopy.*