

ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В СОЧЕТАНИИ С ОПИСТОРХОЗОМ: ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

О.А. Постникова, Д.Л. Непомнящих, М.А. Бакарев, Ж.В. Нохрина, Е.В. Виноградова,
С.В. Айдагулова, С.А. Савченко

ФГБУ "НИИ региональной патологии и патоморфологии" СО РАМН, Новосибирск
E-mail: pathol@soramn.ru

CHRONIC VIRAL HEPATITIS ASSOCIATED WITH OPISTHORCHIASIS: PATHOMORPHOLOGICAL STUDY

O.A. Postnikova, D.L. Nepomnyashchikh, M.A. Bakarev, Zh.V. Nokhrina, E.V. Vinogradova,
S.V. Aidagulova, S.A. Savtchenko

Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Regional Pathology and Pathomorphology"
of Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk

Установлены ведущие патоморфологические особенности, характерные для сочетания хронического вирусного гепатита В и С и хронического описторхоза: ацидофильная дистрофия гепатоцитов, тенденция к альтеративным реакциям, внутри- и внеклеточный холестаз, а также деструкция дуктального эпителия. Сравнительный электронно-микроскопический анализ биоптатов печени выявил стереотипные ультраструктурные изменения, совокупность которых можно рассматривать как специфический комплекс цитопатических и компенсаторных реакций гепатоцитов. Он включает внутриклеточный холестаз с накоплением гранул желчных пигментов и липофусцина, гиперплазию элементов гладкой цитоплазматической сети, отражающую напряжение метаболических процессов, а также формирование складок цитолеммой, усиливающих паренхиматозно-синусоидальный обмен.

Ключевые слова: вирусные гепатиты В и С, описторхоз, биопсия печени, патоморфология.

The key pathomorphological features detected in liver biopsy specimens from patients with chronic hepatitis B and C concomitant with chronic opisthorchiasis included acidophilic degeneration of hepatocytes, a tendency to alterative reactions, intra- and extracellular cholestasis, and destruction of ductal epithelium. Comparative electron microscopic analysis revealed stereotypical ultrastructural changes which could be interpreted as a specific complex of cytopathic and compensatory reactions of hepatocytes. This complex includes intracellular cholestasis with lipofuscin and bile pigment accumulation, agranular endoplasmic reticulum hyperplasia as a result of metabolic stress, and formation of cytolemmal folds which promote the exchange between sinusoidal blood and parenchymal cells.

Key words: viral hepatitis B and C, opisthorchiasis, liver biopsy, pathomorphology.

Введение

Вирусные гепатиты В и С представляют собой одну из наиболее актуальных проблем современной медицины. В Западно-Сибирском регионе достаточно высокая инфицированность населения сопряжена с хронической описторхозной инвазией, составляющей одну из доминирующих патологий в структуре краевой патологии Обь-Иртышского бассейна, являющегося гиперэндемичным очагом описторхоза – в низовьях Иртыша и среднего течения Оби пораженность местного населения достигает 70–90% [1–5, 9, 10]. Наличие описторхозной инвазии маскирует и/или отягощает течение других патологических процессов [6–8]. При этом большинство специалистов поддерживают мнение о том, что широкий спектр клинических проявлений хронического описторхоза не является так называемой сопутствующей патологией, а отражает полиморфный симптомокомплекс гельминтоза [4, 8].

Цель исследования: сравнительное патоморфологическое изучение гепатобиоптатов пациентов с хроническими гепатитами В, С и В+С в сочетании с хроническим

описторхозом и без инвазии для выделения ключевых моментов в патоморфогенезе.

Материал и методы

Проведен сравнительный комплексный патоморфологический анализ биоптатов печени 110 пациентов (73 мужчин и 37 женщин) в возрасте от 16 до 67 лет ($37,5 \pm 6,7$). В 1-ю группу вошли 60 пациентов (39 мужчин и 21 женщина) с хроническим вирусным гепатитом В (11), С (42) и В+С (7 чел.) в сочетании с хроническим описторхозом (средний возраст $39,6 \pm 4,7$ лет); во 2-ю группу – 50 пациентов (34 мужчин и 16 женщин) с хроническим вирусным гепатитом В (7), С (37) и В+С (6 чел.) без гельминтной инвазии (средний возраст $36,5 \pm 5,8$ лет). В обеих группах преобладали мужчины молодого и среднего возраста, что связано с большим числом случаев гемоконтактного инфицирования вирусными гепатитами при употреблении наркотических средств в анамнезе или в связи с инвазивными медицинскими манипуляциями. Критериями не включения в исследование были обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной

кишки и других хронических заболеваний, злоупотребление алкоголем и системные заболевания.

Диагноз хронического вирусного гепатита основывался на данных клинического анализа, результатах лабораторных, серологических и инструментальных методов исследования. В 76% случаев степень активности инфекционного процесса соответствовала слабо выраженной (по Лос-Анджелесской классификации), в остальных – минимальной; стадия фиброза не превышала 1 (слабо выраженный перипортальный фиброз). Описторхозную инвазию, которая имела латентное течение, выявляли при проведении дуоденального зондирования с микроскопией желчи и изучении копроовограммы.

Черескожную пункционную биопсию печени проводили строго по показаниям. Материал фиксировали в 4%-м параформальдегиде; парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином в комбинации с реакцией Перлса, по ван Гизону с докраской эластических волокон резорцин-фуксином Вейгерта, ставили ШИК-реакцию. Полутонкие срезы окрашивали реактивом Шиффа и азуром II. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца и исследовали в электронном микроскопе JEM 1010. Все исследования проведены с получением информированного согласия пациентов и в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации (2000).

При статистической обработке данных применяли критерий Стьюдента; различия сравниваемых параметров считали статистически значимыми, если вероятность ошибки p была меньше 0,05.

Результаты и обсуждение

По данным клинических исследований, у пациентов с хроническими гепатитами В, С и В+С в сочетании с описторхозной инвазией, как и без инвазии, преобладали астено-вегетативный (100% случаев) и болевой абдоминальный (90%) синдромы. Отличия состояли в частоте холестатического (39 и 20% соответственно) и аллергического (37 и 16% соответственно) синдромов. Кроме того, в 1-й группе значительно чаще имели место проявления патологии органов пищеварения (46% наблюдений против 14%), поскольку поражались не только органы постоянного обитания гельминтов, но и пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка: у 1/3 больных в 1-й группе отмечены эзофагит и гастроэзофагеальный рефлюкс.

Важно отметить зависимость развития патологического процесса в гастродуоденальной зоне от активности вирусного гепатита – увеличение степени активности ассоциировалось с атрофическим гастритом и эрозивными процессами в слизистой оболочке желудка. В целом, в 1-й группе наиболее типично сочетание астено-вегетативных нарушений, холестаза, аллергических реакций и патологии органов желудочно-кишечного тракта.

Показатели индикаторных ферментов цитолиза, содержание общего белка, его фракций, осадочные пробы, протромбиновый индекс не имели значимых различий. При хроническом гепатите С и описторхозе по сравнению с другими подгруппами выражен синдром холеста-

за с тенденцией повышения активности щелочной фосфатазы и гипербилирубинемией, в основном за счет прямой фракции.

При проведении сравнительного патоморфологического исследования хронических вирусных гепатитов в сочетании с хроническим описторхозом и без инвазии акцентировали внимание на степени выраженности дистрофии и альтерации гепатоцитов, наличии внутри- и внеклеточного холестаза, состоянии эпителия желчных протоков в портальных трактах, составе и степени выраженности клеточной инфильтрации, оцениваемых количественно (таблица).

При анализе патоморфологических характеристик двух групп статистически значимые различия не выявлены, что связано со значительным полиморфизмом структурных изменений печени. Это может также свидетельствовать о незначительной роли латентной формы описторхозной инвазии либо достаточных компенсаторно-приспособительных реакциях печени, установленных с помощью электронной микроскопии.

Сравнение не выявило существенных различий, характеризующих наличие клеточно-инволютивной дистрофии (опустошение цитоплазмы гепатоцитов), но во 2-й группе количество опустошенных гепатоцитов существенно больше в сравнении с сочетанной патологией. Так, клеточно-инволютивная дистрофия в биоптатах печени при гепатите В в сочетании с описторхозом встречалась на 33% реже ($p > 0,05$), чем при этой моноинфекции без паразитоза. Большая степень липидной инфильтрации при гепатите В и В+С в 1-й группе обусловлена крупновезикулярной инфильтрацией, связанной с лекарственной терапией.

Выраженность ацидофильной дегенерации гепатоцитов, напротив, достигала наибольшей степени (100% случаев) при гепатите В в сочетании с описторхозом. Ацидофильная дистрофия чаще встречалась у больных гепатитом В в 1-й группе и В+С 2-й группы, при этом следует отметить, что степень ее распространенности была различной: минимальной в 1-й группе и выраженной – во 2-й. Наличие моноцеллюлярных некрозов и гранулем в печени было равным в биоптатах при гепатите В (100%) в обеих группах; при гепатите С и В+С показатели 2-й группы были выше, чем в 1-й группе.

Таким образом, несмотря на отсутствие четких количественных различий по основным проявлениям дистрофических и альтеративных изменений гепатоцитов, обнаружены качественные отличия, свидетельствующие о несколько меньшей выраженности дистрофических и некробиотических реакций гепатоцитов при сочетании вирусных гепатитов В и С и описторхозной инвазии.

Тем не менее, в 1-й группе установлена наибольшая частота внутриклеточного холестаза, превосходящая соответствующие показатели 2-й группы; при этом самые высокие значения получены при гепатитах В и С, ассоциированных с хроническим описторхозом (соответственно 100 и 79% биоптатов). Внеклеточный холестаз встречался реже, преимущественно в 1-й группе.

При оценке состояния желчных протоков большая степень деструкции и пролиферации дуктального эпителия обнаружена у пациентов 1-й группы. Сравнение

Таблица
Сравнительная патоморфологическая характеристика хронических гепатитов В и С в сочетании с хроническим описторхозом

Группы наблюдения	Распространенность признаков дистрофии и альтерации гепатоцитов в каждой группе						Холестаз			Желчные протоки		Клеточная инфильтрация	
	Липидная**		Ацидофильная (%)	Клеточно-инволютивная (%)	Некробиоз и гранулемы (%)	Внутриклеточный**		Внеклеточный (%)	Пролиферация эпителия (%)	Эозинофильная (%)	Степень выраженности**		
	%	степень				%	степень						
1-я группа – Хронические гепатиты + описторхоз													
В	68	I	100	67	100	100	+++	33	68	32	++		
С	81	I-II	19	60	58	79	+	20	61	20	+		
В+С	100	I-II	50	73	49	51	++	23	72	73	++		
2-я группа – Хронические гепатиты													
В	49	II	50	100	100	48	++	10	100	48	+++		
С	83	I-III	17	50	65	33	+	-	100	34	+		
В+С	66	I	100	67	100	32	+	-	100	66	++		

Примечание: I – липидные капли в единичных клетках, II – в 30–50% гепатоцитов, III – более чем в 50% гепатоцитов; (+) – компоненты желчи в единичных гепатоцитах, (++) – в 10% и (+++) – более чем в 10% гепатоцитов; ** – полуколичественная оценка.

двух групп по характеру и степени клеточной инфильтрации, активности синусоидальных клеток не показало существенных различий, что, по-видимому, определяется ведущей ролью альтеративных свойств гепатотропных вирусов. Сходство качественного состава клеточной инфильтрации, в том числе отсутствие существенных различий в количестве эозинофилов, может быть связано, например, с лекарственной терапией.

Сравнительный электронно-микроскопический анализ биоптатов печени при хроническом гепатите В, С и В+С у пациентов обеих групп выявил стереотипные ультраструктурные изменения паренхиматозных клеток печени, совокупность которых можно рассматривать как специфический комплекс цитопатических и адаптивно-компенсаторных реакций гепатоцитов в условиях воздействия гепатотропных вирусов и описторхозной инвазии. Он включает в себя гиперплазию элементов гладкой цитоплазматической сети, внутриклеточный холестаз с накоплением гранул желчных пигментов и липофусцина.

Хроническое воздействие гепатотропных вирусов В и С в условиях хронической описторхозной инвазии сопровождается сохранением основных цитоплазматических органелл гепатоцитов – гранулярной цитоплазматической сети, гиперплазией митохондрий и агранулярной цитоплазматической сети при накоплении большого количества гранул α-гликогена. Дегенеративные изменения цитоплазматических органелл обнаружены в единичных клетках, преимущественно при гепатите В+С.

Хронические вирусные гепатиты без описторхоза характеризуются более выраженными дистрофическими изменениями паренхиматозных клеток печени – более значительной редукцией и альтерацией цитоплазматических органелл, уменьшением содержания гранул гликогена, накоплением резидуальных телец, гипоплазией плазмолеммальных структур синусоидального и билиарного полюсов гепатоцитов.

В 1-й группе при хронических гепатитах С и С+В преобладали дистрофически-деструктивные изменения эпителия желчных протоков. Дуктальные эпителиоциты обладали значительной гетерогенностью за счет полиморфизма ядер и широкой вариабельности электронной плотности цитоплазмы. Дегенерирующие клетки имели неправильную форму, многочисленные цитоплазматические отростки, электронно-плотную цитоплазму, содержащую деструктурированные цитоплазматические органеллы. Пролиферирующий эпителий характеризовался кубической или уплощенной формой, псевдомногоядерностью, наличием в цитоплазме большого количества свободных рибосом, полисом, а также одиночными мембранными органеллами.

Важным отличием биоптатов печени пациентов с хронической описторхозной инвазией было формирование в гепатоцитах скоплений митохондрий, создающих на синусоидальном полюсе в совокупности с глубокими инвагинациями и длинными микроворсинками плазмолеммы своеобразного активного комплекса, обеспечивающего интенсификацию обменных процессов, что можно рассматривать как компенсаторную реакцию в условиях коллагенизации пространства Диссе.

Заключение

При патоморфологическом изучении биоптатов печени пациентов с хроническими гепатитами В и С в сочетании с описторхозом отмечены следующие особенности структурных реакций в сравнении с вирусными гепатитами без описторхоза: меньшая степень дистрофических и альтеративных изменений (некробиоза, некроза, постнекротических гранулем), но большая выраженность внутри- и внеклеточного холестаза.

При электронно-микроскопическом исследовании выделен комплекс специфических ультраструктурных изменений гепатоцитов, характерных для сочетанной патологии: гиперплазия гладкой цитоплазматической сети, внутриклеточный холестаз, усложнение рельефа цитолеммы с концентрацией митохондрий.

Структурный комплекс стереотипных и специфических изменений печени в условиях инфекционного-вирусного и паразитарного процесса необходимо рассматривать как сочетание цитопатических и компенсаторно-приспособительных реакций, отражающих органные и системные механизмы развития патологического процесса.

Литература

1. Белобородова Э.И. Описторхоз – системное заболевание организма человека // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2006. – № 3. – С. 12–15.

2. Белозеров Е.С., Шувалова Е.П. Описторхоз. – Л. : Медицина, 1981. – 128 с.
3. Бронштейн А.М., Озерцовская Н.Н. Первый опыт применения празиквантела для лечения лиц, инвазированных *Opisthorchis felinus* в острой и хронической стадии болезни // Мед. паразитол. и паразитар. болезни. – 1985. – № 5. – С. 31–34.
4. Ильинских Е.Н., Новицкий В.В., Ильинских И.Н. и др. Описторхозно-меторхозные инвазии в Сибири. – Томск, 2004. – 308 с.
5. Лепехин А.В., Мефодьев В.В., Филатов В.Г. и др. Эпидемиология, клиника и профилактика описторхоза. – Томск, 1992. – 232 с.
6. Непомнящих Г.И., Павленко О.А., Айдагулова С.В. и др. Ультразвуковой анализ биоптатов печени при сахарном диабете в сочетании с хроническим описторхозом // Бюл. экспер. биол. – 2001. – Т. 132, № 12. – С. 672–677.
7. Непомнящих Г.И., Хардикова С.А., Айдагулова С.В. и др. Псориаз и описторхоз: морфогенез гастроинтестинальной патологии. – М. : Изд-во РАМН, 2003. – 175 с.
8. Непомнящих Л.М., Айдагулова С.В., Сенчукова С.Р. и др. Псориаз, ассоциированный с описторхозом, в условиях антигельминтной терапии // Бюл. экспер. биол. – 2004. – Т. 137, № 4. – С. 462–466.
9. Яблоков Д.Д. Описторхоз человека. – Томск : Изд-во ТГУ, 1979. – 238 с.
10. Satarug S., Haswell-Elkins M.R., Sithithaworn P. et al. Relationship between the synthesis of N-nitrosodimethylamine and immune responses to chronic infection with the carcinogenic parasite *Opisthorchis viverrini* in men // Carcinogenesis. – 1998. – No. 3. – P. 485–491.

Поступила 19.09.2011