

Г. А. Мезенцева, С. В. Айдагулова, Ю. Ю. Караваева, Е. В. Батемирова

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У НАРКОЗАВИСИМЫХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИЕЙ

ГУ НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН, Новосибирск

Проведено светооптическое и электронно-микроскопическое исследование биопсий печени 53 наркозависимых пациентов с HCV-инфекцией. Выявлены тканевые и ультраструктурные изменения, связанные с течением вирусного процесса и метаболизмом наркотических веществ. Обнаружена специфичность фиброзных изменений печени с преимущественным склерозом центральных вен и коллагенизацией пространств Диссе центрлобулярной зоны. В гепатоцитах наблюдаются полиморфная липидная инфильтрация, гиперплазия агранулярной цитоплазматической сети и появление мегамитохондрий.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, биопсия печени, опиная наркомания

Вирусные гепатиты с парентеральным путем передачи представляют собой одну из наиболее актуальных проблем современной гепатологии. Согласно оценке ВОЗ, около 3% населения, или 170 миллионов человек, могут быть инфицированы вирусом гепатита С [8, 12]. Широкое распространение HCV-инфекции поддерживается искусственными способами заражения, среди которых одно из ведущих мест занимает гемоконтактный путь передачи вируса при внутривенном введении наркотических веществ [4]. Выявление антител к вирусу гепатита С среди лиц, использующих внутривенные наркотики, варьирует в разных регионах мира от 31 до 98% [12, 14]. Несомненно, что психоактивные вещества, и, в частности, опиаты, с учетом их гепатотоксичного и иммунодепрессивного действия при постоянном употреблении не могут не влиять на течение инфекционно-вирусного процесса и структурные реакции печени. При этом морфогенез патологических изменений в печени при хронической HCV-инфекции на фоне опиной наркомании практически не изучен.

**Методика.** Исследованы биоптаты печени 53 пациентов (49 мужчин и 4 женщин в возрасте от 16 до 49 лет) с маркерами HCV-инфекции в сыворотке крови, источником заражения которых явилось внутривенное употребление наркотических веществ (опиатов); у 6 пациентов в анамнезе были также указания на злоупотребление алкоголем. В 40 случаях по клинико-серологическим и морфологическим данным верифицирован хронический гепатит С, в 13 – хронический гепатит С+В.

Биоптаты печени получали путем чрескожной пункционной биопсии. Исследовали парафиновые, полутонкие и ультратонкие срезы образцов печени. Каждый образец ткани печени разделяли на две части. Большую часть использовали для приготовления парафиновых срезов, меньшую (размером около 1 мм<sup>3</sup>) – заливали в эпоксидные смолы. Для световой микроскопии образцы фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина; парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином в комбинации с реакцией Перльса, по Ван-Гизону с окраской эластических волокон резорцин-фуксином Вейгерта; ставили ШИК-реакцию.

Образцы для электронной микроскопии после фиксации в 4% растворе параформальдегида дофиксировали в 1% растворе четырехоксида осмия в течение 1,5–2 ч, обезживали в спиртах возрастающей концентрации, проводили через ацетон и помещали в смесь эпона и арамидита по предложенной схеме для анализа биопсийного материала [1]. Полутонкие срезы окрашивали азуром II и реактивом Шиффа. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца и исследовали в электронном микроскопе JEM 1010.

**Результаты.** При анализе патоморфологических изменений печени оценивали состояние паренхиматозного компартмента печени, гистологическую активность инфекционного процесса по выраженности инфильтрации иммунокомпетентными клетками и наличию некрозов гепатоцитов, распространенность и степень развития фиброза. Как специфичные (прямой цитопатический и иммуноопосредованный) эффекты вируса гепатита С, так и токсические воздействия наркотических веществ в отношении паренхиматозных клеток реализуются преимущественно в цитоплазме. Наиболее частый феномен – мелковезикулярная липидная инфильтрация гепатоцитов с характерной субплазмолеммальной локализацией, обнаруженная как при светооптическом, так и при электронно-микроскопическом исследовании в 95% биопсий при гепатите С и в 77% биопсий при микст-гепатите В+С. Это важный, имеющий диагностическое значение морфологический маркер HCV-инфекции [9, 11]. При моноинфекции HCV мелковезикулярная жировая дистрофия носила распространенный характер, при сочетанной инфекции

НСV и HBV она встречалась не более чем в половине клеток паренхимы. Ранее было показано, что на поверхности липидных капель аккумулируется core-протеин вируса гепатита С; предполагается, что эта ассоциация НСV с липидами играет важную роль в вирусном цикле и патогенезе гепатита С [7].

Во многих образцах на фоне мелкоvesикулярной липидной инфильтрации вирусного генеза обнаружена также крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, которую мы связываем, в первую очередь, с токсическим поражением, обусловленным употреблением опий-содержащих веществ, а в ряде случаев – и алкоголя (рис. 1а). Однако нельзя исключить и возможность наличия у некоторых из этих пациентов генотипа 3 НСV, вызывающего выраженный стеатоз печени [13].

Часто наблюдались признаки нерезко выраженной клеточно-инволютивной дистрофии гепатоцитов. Эти паренхиматозные клетки отличались парциальной либо полной “опустошенностью” цитоплазмы и сниженным содержанием гликогена. На ультраструктурном уровне эта “опустошенность” цитоплазмы гепатоцитов выглядела как участки электронно-прозрачного цитопламати-

ческого матрикса, в которых отсутствовали мембранные органеллы, свободные рибосомы, полисомы, гликоген. Перинуклеарно сохранялись фокусы внутриклеточной регенерации, представленные профилями гранулярной цитоплазматической сети и митохондриями. Эта структурная реакция гепатоцита может рассматриваться, с одной стороны, в качестве превентивной, предупреждающей репликацию вируса за счет ингибирования белкового синтеза, с другой – как период санации клетки путем экзоцитоза [3].

В морфогенезе поражений паренхиматозного компартмента при микст-гепатите С+В большую роль играла ацидофильная дегенерация гепатоцитов с преимущественно перипортальной и перичентральной локализациями измененных клеток. В 12 биоптатах (чаще при гепатите С+В) выявляли альтеративные изменения гепатоцитов в виде моноцеллюлярных или более крупных (занимающих территорию 4–8 гепатоцитов) очагов некробиоза, ассоциированных с перипортальной клеточной инфильтрацией.

Кроме описанных дистрофических изменений гепатоцитов при опийной наркомании выявлены некоторые особенности их ультраструктурной ре-

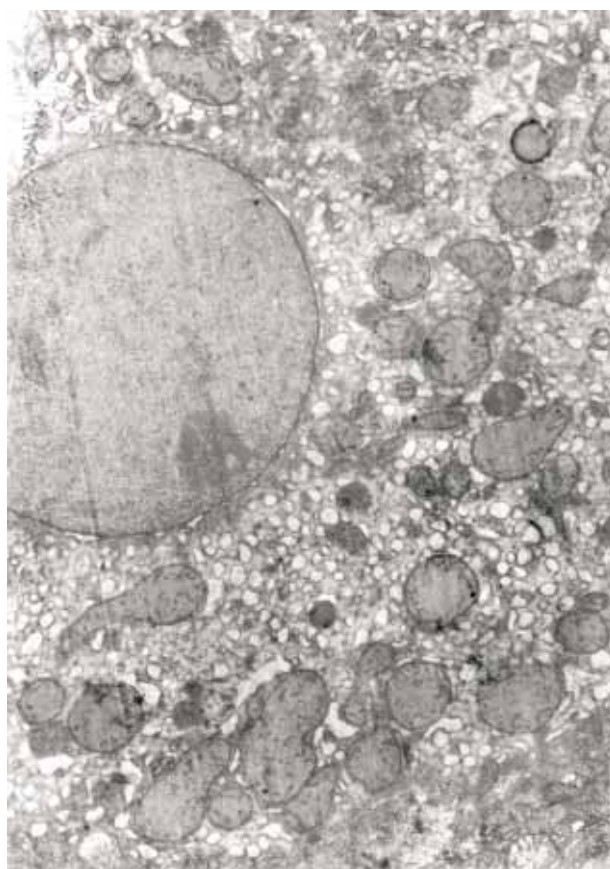
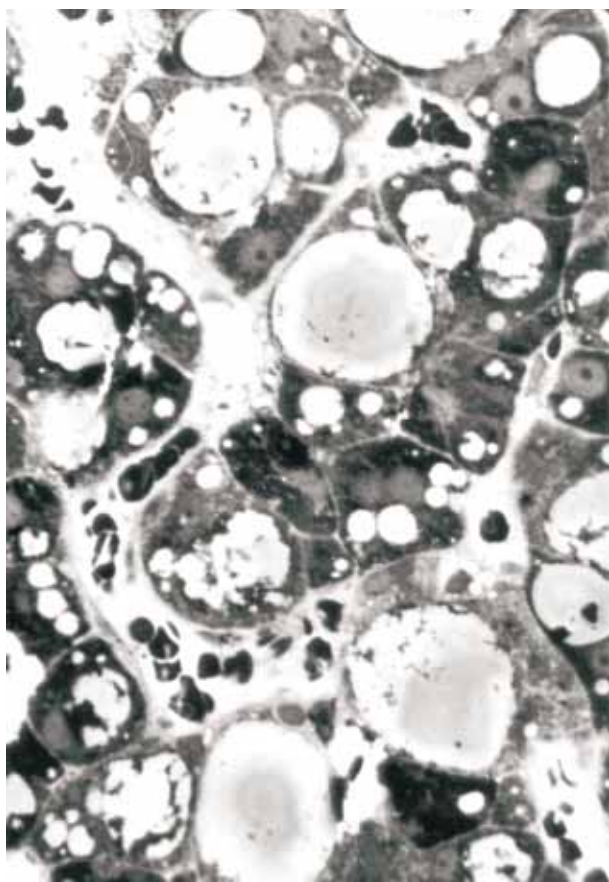


Рис. 1. Морфологические особенности гепатоцитов у наркозависимых пациентов с хронической НСV-инфекцией:

а – макровезикулярная липидная инфильтрация гепатоцитов. Полутонкий срез. ШИК-реакция. Ув. 600; б – гиперплазия агранулярной цитоплазматической сети, деструкция крист в митохондриях. Электронограмма. Ув. 8000

организации. Часто наблюдали гиперплазию агранулярной цитоплазматической сети, представленной полиморфными везикулами или узкими извилистыми канальцами, что является структурным маркером интенсивного метаболизма ксенобиотиков (рис. 1б). Отмечены неспецифические патологические изменения митохондрий (деформация и деструкция крист, набухание матрикса), а также образование мегамитохондрий. Появление гигантских митохондрий ранее описано при алкогольном поражении печени [5] и может рассматриваться в качестве одной из адаптивных реакций гепатоцитов на токсическое воздействие этанола и опиатов.

Изменения ядер гепатоцитов (гиперхромия, пикноз) отмечены в клетках с явлениями ацидофильной дегенерации. При гепатите С+В выявлены характерные изменения ядер перипортальных гепатоцитов в виде центральных просветлений нуклеоплазмы – перстневидные ядра, являющиеся морфологическим маркером репликации вируса гепатита В.

При оценке активности патологического процесса (по выраженности клеточной инфильтрации и некрозов гепатоцитов) у 75% пациентов с гепатитом С диагностирована слабо выраженная степень

активности процесса, что подтверждает данные о достаточно “доброкачественном” течении HCV-инфекции при опийной наркомании [6]. Патоморфологическое исследование биоптатов печени у наркозависимых пациентов с гепатитом С+В показало более активное течение сочетанной вирусной инфекции: клеточная инфильтрация портальной стромы носила более выраженный характер, часто – с поражением перипортальных гепатоцитов по типу ступенчатых некрозов.

Выраженная гиперплазия лимфоидной ткани в виде формирования крупных лимфоидных агрегатов и фолликулов в портальной строме выявлена в большинстве биоптатов при моноинфекции HCV у 32 из 40 наркозависимых пациентов (80% случаев). При этом в общей популяции больных гепатитом С лимфоидные фолликулы обнаруживаются реже – примерно у половины обследованных [2]. Возможно, это связано с многократным реинфицированием наркоманов вирусом гепатита С, известным своим генотипическим разнообразием.

В 60% случаев в составе клеточной инфильтрации или в просветах синусоидов встречались эозинофилы, присутствие которых в инфильтратах относят к маркерам лекарственного либо паразитарного поражения печени [5].

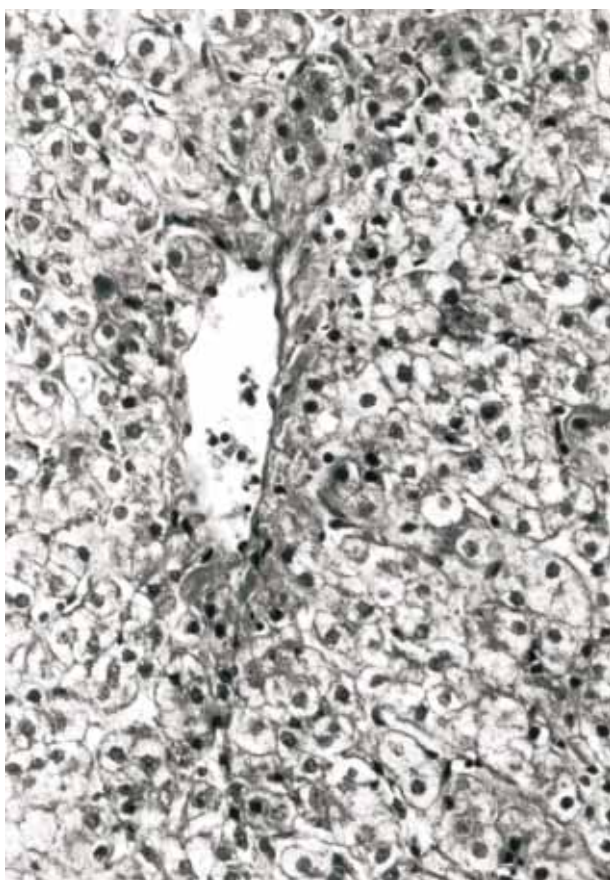


Рис. 2. Метаболический фиброз печени у наркозависимых пациентов с хронической HCV-инфекцией: а – склероз центральной вены и перивенулярный фиброз. Окраска по ван Гизону. Ув. 150; б – толстые пучки коллагеновых фибрилл в стенке центральной вены и перивенулярно. Электронограмма. Ув. 8000



Анализ стадии фиброза показал, что в большинстве биоптатов имелся слабый или умеренный (чаще при гепатите С+В) фиброз портальных трактов. Характерной особенностью биоптатов печени у наркозависимых пациентов являлось развитие фиброза в центролобулярной, метаболически активной зоне, во многих случаях преобладающее над портальным и перипортальным фиброзом. Отмечались выраженный склероз стенок центральных вен, формирование пучков коллагеновых волокон в перивенулярной области по ходу синусоидов и развитие перигепатоцеллюлярного склероза (рис. 2а).

При электронно-микроскопическом исследовании периваскулярно, в пространствах Диссе и интергепатоцеллюлярно обнаружено большое количество коллагеновых фибрилл (рис. 2б). Коллагенизацию пространств Диссе можно рассматривать, с одной стороны, как репаративный феномен вследствие прямого васкулярного повреждения, приводящий к нарушению транссинусоидального обмена, с другой – как защитный механизм, направленный на предотвращение токсического воздействия наркотических веществ на паренхиматозные клетки печени [10].

**Заключение.** В результате проведенного исследования показано, что морфогенез структурных реакций печени при хронической HCV-инфекции у наркозависимых пациентов определяется сочетанием эффектов вирусного и токсического факторов. Выявлены тканевые и ультраструктурные изменения, связанные с метаболизмом наркотических веществ. Изменения гепатоцитов носят преимущественно адаптивный характер: гиперплазия агранулярной цитоплазматической сети и появление гигантских митохондрий связаны с напряжением антитоксической функции печени; крупнокапельная жировая дистрофия – структурная реакция, направленная на сохранение объема клетки и архитектоники органа. Обнаружена специфичность фиброзных изменений стромального компартмента печени с преимущественным склерозом центральных вен и центролобулярной зоны (метаболический фиброз) даже при минимальном склерозе портальной и перипортальной ткани.

## MORPHOLOGIC MARKERS OF TOXIC LIVER INJURY IN HCV-INFECTED INTRAVENOUS DRUG USERS

G.A. Mezentseva, S.V. Aidagulova, Yu.Yu. Karavaeva, E.V. Batemirova

Liver biopsies of 53 HCV-infected intravenous drug users were examined by light and electron microscopy. Tissue and ultrastructural changes related to viral effects and drug metabolism were revealed. The specific features of liver fibrosis included predominant central vein sclerosis and accumulation of collagen within the subendothelial space of Disse in the pericentral zones have been found. Polymorphic lipid infiltration, smooth endoplasmic reticulum hyperplasia and mega-mitochondria were characteristic for hepatocytes.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Непомнящих Г.И. Прижизненная морфология крупных бронхов человека при хронических воспалительных заболеваниях легких. Новосибирск, 1977.
2. Непомнящих Г.И., Толоконская Н.П., Непомнящих Л.М. и др. // Бюл. экспер. Биол. 1999. Т. 127. № 5. С. 583–587.
3. Непомнящих Г.И., Толоконская Н.П. // Бюл. СО РАМН. 2002. № 2. С. 25–30.
4. Сахарова Е.Г. Патоморфологический анализ и клинические особенности гепатита С и его сочетания с гепатитом В у наркоманов. – Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1999.
5. Серов В.В., Лапиш К. Морфологическая диагностика заболеваний печени. М., 1989.
6. Чуйкова К.И., Галуза Т.В. // Эпидемиология и инфекционные болезни. 1997. № 6. С. 32–33.
7. Barba G., Harper F., Harada T. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997. Vol. 94. P. 1200–1205.
8. Booth J.C.L. // J. Viral Hep. 1998. Vol. 5. P. 213–222.
9. Czaja A.J., Carpenter H.A. // Gastroenterology. 1993. Vol. 105. P. 1824–1832.
10. Dearaujo M.S.T., Gerard F., Chossegros P. et al. // Virchows Arch (A). 1993. Vol. 422. № 2. P. 145–152.
11. Dhillon A.P., Dusheiko G.H. // Histopathology. 1995. Vol. 26. P. 297–309.
12. Memon M.I., Memon M.A. // J. Viral Hep. 2002. Vol. 9. P. 84–100.
13. Rubbia-Brandt L., Leandro G., Spahr L. et al. // Histopathology. 2001. Vol. 39. P. 119–124.
14. Ryder S.D., Beckingham I.J. // BMJ. 2001. Vol. 322. P. 219–221.