

© Матієвська Н.В., Циркунов В.М., Прокопчик Н.І., Тищенко В.Н., 2012
УДК 616.98-097:578.828.6-06:616.36-091

Н.В. Матієвська, В.М. Циркунов, Н.І. Прокопчик, В.Н. Тищенко
ПАТОМОРФОЛОГІЯ ПЕЧІНКИ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ
ПАЦІЄНТІВ

УО «Гродненський державний медичний університет», УЗ «Гродненське обласне патологоанатомічне бюро», УЗ «Гомельське обласне патологоанатомічне бюро»

Проаналізовано клінічні дані, протоколи розтину, патоморфологічний матеріал 119 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, померлих від різних причин в період з 2004 по 2010 рр.

У пацієнтів з ВІЛ-інфекцією в 100 % випадків встановлено ураження печінки різної етіології, стадії та активності. У 80 % пацієнтів гепатотоксичними чинниками були комбіновані дії ВГС, ІН і алкоголю. У 63,8 % пацієнтів відмічено швидкопрогресуюче ураження печінки у вигляді гепатиту помірної (27,7 %) і високої активності (6,7 %), цирозу печінки (28,6 %), що призводять до «печінкової» летальності в 21,8 % випадків. У 36,1 % пацієнтів встановлено поволі прогресуючий перебіг гепатопатології, що характеризується мінімальними гістологічними змінами в печінці, відсутністю дії алкоголю. В 1,6 % (2 пацієнти) випадків виявлена мікрохолангіоаденома. Злоякісні ураження печінки склали 2,5 % (3 випадки). Вторинний гнійний гепатит (септикопемія) був у 2,5 %. Внутрішньопечінкова локалізація опортуністичних інфекцій встановлена у 22,1 % і представлена переважно туберкульозом і криптококозом.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, патоморфологія печінки, опортуністичні інфекції.

Незважаючи на досягнення в терапії ВІЛ-інфекції, частота «печінкової» летальності серед пацієнтів з цією хворобою залишається високою у всьому світі і в даний час складає 14-18 % [1, 2].

Останніми роками в етіологічній структурі печінкової патології у ВІЛ-інфікованих пацієнтів відмічено ко-інфекції вірусами гепатитів С і В (ВГС і ВГВ), дію антиретровірусних препаратів (АРП) й інших лікарських засобів, алкогольні ураження печінки (АУП), метаболічні порушення (стеатози, стеатогепатити), пухлинні ураження печінки і інші причини. Крім того, відома СНІД-асоційована специфічна патологія печінки: холангіопатії, безкам'яний холецистит, СНІД-асоційовані пухлини печінки, опортуністичні інфекції з «печінковою» локалізацією, синдром зникнення печінкових проток (*Vanishing Bile Duct Syndrome*) [1, 3, 4].

Вивчення патоморфології печінки ВІЛ-інфікованих пацієнтів, померлих від різних причин, необхідно для розробки ранніх методів діагностики і лікування уражень печінки і налагодження раціонального моніторингу гепатопатології.

Мета дослідження – встановити взаємозв'язок різних гепатотоксичних чинників (ГТЧ) у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з патоморфологічними змінами в печінці.

Матеріали і методи

Проаналізовано клінічні дані, протоколи розтину, патоморфологічний матеріал 119 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, померлих від різних причин в період з 2004 по 2010 рр. Матеріалом для морфологічного дослідження були шматочки з різних органів, включаючи печінку, які піддавалися стандартній процедурі гістологічної обробки. Гістологічні зрізи забарвлювали гематоксилином і еозином, пікрофуксином за ван Гізоном, а в міру необхідності і за Циль-Нільсенном. Оцінка ступеня виразності запальних і склеротичних змін у печінці проводилася за Серовим і Кноделем, ступеня жирової дистрофії – за Hornboll.

Статистична обробка даних проводилася з використанням критеріїв Манна-Уїтні і критерію χ^2 , кореляційного аналізу (Spearman Rank Order Correlations), статистичного пакету «Статистика», v. 6.

Характеристика пацієнтів з ВІЛ-інфекцією представлена в таблиці 1.

Як видно з таблиці 1, серед померлих чоловіків було в 2,5 разу більше, ніж жінок. При цьому переважали пацієнти вікової групи від 30 до 40 років. Вік наймолодшого пацієнта склав 23 роки, найстаршого – 72 роки. Відомості про «стаж» ВІЛ-інфекції були встановлені у 100 пацієнтів, причому у 73 (73 %) «стаж» захворювання був менше 10 років.

Більшість померлих пацієнтів знаходилась на стадії СНІД. В той же час у 14 пацієнтів смерть наступила в більш ранній стадії захворювання, що було пов'язане з декомпенсацією не СНІД-асоційованої патології.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів, включених у дослідження

Показник	n	%
Вік (роки): середній, n=119		35,60±6,68
до 30	20	16,8
31-40	77	64,7
41-50	18	15,1
51 і старше	4	3,4
Чоловіки	85	71,4
Жінки	34	28,6
Стадія СНІД	105	88,2
«Стаж» ВІЛ-інфекції: середній, (роки), n=100		6,50±4,10
Застосування АРТ	14	11,8

При аналізі медичної документації встановлено, що антиретровірусна терапія (АРТ) була призначена 14 пацієнтам, але курси АРТ були короткими, в межах тижнів і місяців, пацієнти часто відмовлялися від прийому АРТ. Лише 1 пацієнт у групі отримав 18-тимісячний курс АРТ. Летальний результат настав у зв'язку з розвитком і прогресуванням ходжкінської лімфоми.

Всі пацієнти, включені в групу дослідження, померли в результаті тяжких опортуністичних інфекцій (ОІ) і захворювань (ОЗ) з розвитком ускладнень, не сумісних з життям. У таблиці 2 представлена основна патологія, що стала причиною смерті ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Як видно з таблиці 2, провідною причиною смерті в групі пацієнтів, що вивчається, був туберкульоз як СНІД-асоційована патологія, на 2-му місці – «печінкові» причини, обумовлені декомпенсацією ураження печінки. Серед них декомпенсація цирозу печінки (ЦП) різної етіології відмічена в 23, гострі токсичні гепатити – у 3 випадках. У групі померлих з ураженням ЦНС менінгоенцефаліт криптококової етіології встановлений в 4 випадках, токсоплазмоз головного мозку – в 5, інфекція простого герпесу (ІПГ) – в 3, в 5 випадках етіологія була не розшифрована. У 5 пацієнтів верифікована прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛЕП).

Таблиця 2

Причини смерті ВІЛ-інфікованих пацієнтів, включених у групу дослідження

Хвороба, патологічний стан	n	%
Туберкульоз	43	36,1
Некомпенсоване ураження печінки	26	21,8
Ураження ЦНС	22	18,5
Ураження органів дихання (ОД) у вигляді неспецифічної пневмонії	11	9,3
Генералізовані інфекції (сепсис)	6	5,0
Пухлини	8	6,7
Серцево-судинна патологія	3	2,5

Серцево-судинна патологія була представлена СНІД-асоційованою кардіопатією (у 2 випадках) і генералізованим мікровакулітом (в 1 спостереженні).

Ураження органів дихання в 8 випадках було обумовлено тяжкою пневмоцистною пневмонією, в 3 – бактерійними пневмоніями.

Генералізовані інфекції (сепсис), що перебігають з поліорганими проявами, були частіше спричинені бактерійною, рідше опортуністичною флорою (криптококами – в 2, кандидами – в 1 випадку).

Злоякісні захворювання були представлені лімфомами головного мозку (1), лімфомами з ураженням усіх груп лімфатичних вузлів і різних внутрішніх органів (3), лімфолейкозом (1), раком легені (1), раком нирки (1), раком носоглотки – (в 1 випадку).

Таким чином, серед померлих пацієнтів домінували СНІД-асоційовані причини смерті, зв'язані як з природним перебігом ВІЛ-інфекції без АРТ, так і з пізнім початком АРТ.

Результати досліджень та їх обговорення

Основними гепатотоксичними чинниками (ГТЧ) у ВІЛ-інфікованих пацієнтів були вживання парентеральних наркотиків, алкоголю, ко-інфекції ВГС і ВГВ. При цьому часто у одного і того ж пацієнта мала місце поєднана дія ГТЧ (табл. 3).

Як видно з таблиці 3, найбільш поширеними ГТЧ були комбіновані дії ВГС, СІН і алкоголю. Зловживання АЛК відмічено в 33,7 %, СІН – 58,1 %, ко-інфекція ВГС – в 79,8 % випадків.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 3

Частота гепатотоксичних чинників у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (абс., %)

Чинник	n	%
АЛК	4	3,4
СІН	7	5,9
СІН + АЛК	4	3,4
ВГС	21	17,6
ВГС + АЛК	16	13,4
ВГС + СІН	29	24,4
ВГС + СІН + АЛК	29	24,4
ВГВ + АЛК	3	2,5
Відсутність ГТЧ	6	5,0

Примітки: ВГС – вірус гепатиту С, ВГВ – вірус гепатиту В, СІН – споживач ін'єкційних наркопрепаратів, АЛК – зловживання алкоголем.

Таким чином, у групі ВІЛ-інфікованих пацієнтів відмічена набагато вища частота АЛК, СІН і інфікування ВГС, ніж у популяції в цілому. Відомо, що ВІЛ може підсилювати ряд алкоголь-індукованих механізмів ураження печінки, негативних ефектів, що виявляються в індивідуальному потенціюванні, що було встановлене при комбінованому ураженні печінки, спричиненому ВГВ і алкоголем [5].

За провідний механізм алкоголь-індукованого ураження печінки прийнято вважати посилене надходження ліпополісахаридів (ЛПС) з кишечника в печінку [3]. У печінці ЛПС, зв'язуючись з Toll-like receptor 4, приводять до активації купферівських клітин, що починають продукувати ФНП- α , який індукує апоптоз в гепатоцитах, що піддали-

ся дії алкоголю. У свою чергу, ВІЛ також збільшує проникність кишечника і надходження ЛПС у кров. Активація запального каскаду, що виявляється в збільшенні продукції прозапальних цитокінів, є чинником ураження як при алкогольному стеатогепатиті, так і при хронічній ВІЛ-інфекції [6, 7].

У результаті дослідження було встановлено характер і частоту різних хронічних дифузних уражень печінки (табл. 4).

Таблиця 4

Частота морфологічних варіантів дифузного ураження печінки у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (абс., %)

Варіант ураження печінки	n=119	%
Гепатит (всі випадки)	84	70,6
Гепатит низької активності	43	36,1
Гепатит помірної активності	33	27,7
Гепатит високої активності	8	6,7
Цироз печінки (всі випадки)	34	28,6
Декомпенсований цироз печінки (клас 3)	23	19,3
Стеатоз	1	0,8

Найчастіше реєструвався гепатит. Не зважаючи на молодий вік пацієнтів, відмічена висока частота (28,6 %) цирозу печінки (ЦП), який в 67,6 % випадків був декомпенсованим і став причиною «печінкової» летальності пацієнтів. У той же час у 36,1 % пацієнтів встановлено гепатит низької активності (ГНА), що вказувало на повільнішу прогресію ураження печінки у частини пацієнтів.

У таблиці 5 представлено дані про взаємозв'язок різних ГТЧ, віку і «стажу» ВІЛ-інфекції з активністю і стадією патологічного процесу в печінці.

Таблиця 5

Частота гепатитів і цирозу печінки при комбінації різних ГТЧ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (абс., %)

Чинники	Гепатит низької активності (ГНА), n=43	Гепатит помірної активності, n=33	Гепатит високої активності n=8	ЦП (А, В) n=12	ЦП (С) n=23
Середній вік	34,90±6,35	37,90±8,42	33,50±2,98	37,60±7,40	35,00±4,40
«Стаж» ВІЛ-інфекції	6,30±4,64	6,40±3,57	6,90±2,85	7,70±3,51	6,20±4,71
АЛК, n=4	-	3 (75,0 %)	1 (25,0 %)	-	-
СІН, n=7	3 (42,9 %)	3 (42,9 %)	-	1 (14,3 %)	-
СІН+АЛК, n=4	1 (25,0 %)	2 (50,0 %)	1 (25,0 %)	-	-
ВГС, n=21	13 (61,9 %) [#]	3 (14,3 %)	-	2 (9,5 %)	3 (14,3 %)
ВГС+АЛК, n=16	2 (12,5 %)	1 (6,3 %)	-	2 (12,5 %)	11 (68,8 %) ^{*,**}
ВГС+СІН, n=29	16 (55,2 %)	6 (20,7 %)	4 (13,8 %)	2 (6,9 %)	1 (3,4 %)
ВГС+СІН+АЛК, n=29	6 (20,7 %)	10 (34,5 %)	1 (3,4 %)	4 (13,6 %)	8 (27,2 %) ^Δ
ВГВ+АЛК, n=3	-	3 (100,0 %)	-	-	-
Відсутність ГТЧ, n=6	2 (33,3 %)	2 (33,3 %)	1 (16,7 %)	-	-

Примітка: ВГС – вірус гепатиту С, ВГВ – вірус гепатиту В, СІН – споживач ін'єкційних наркопрепаратів, ЦП – цироз печінки (клас А, В, С). АЛК – зловживання алкоголем. * – $p < 0,05$ при порівнянні частоти ЦП, клас 3, при ко-інфекції ВГС, ** – $p < 0,05$ при порівнянні частоти ЦП клас 3 при ВГС + СІН, # – $p < 0,05$ при порівнянні частоти ГНА при ко-інфекції ВГС і ВГС + АЛК, Δ – $p < 0,05$ при порівнянні частоти ЦП при ВГС + СІН і ВГС + СІН+АЛК, Test χ^2 .

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відмінностей за віком і тривалість ВІЛ-інфекції у пацієнтів з різними морфологічними варіантами ураження печінки не відмічено, що підтверджує наявність одночасної дії на печінку різних гепатотоксичних агентів, пов'язаних не тільки з ВІЛ-інфекцією. При зловживанні алкоголем без комбінації з іншими ГТЧ у пацієнтів виявлявся гепатит помірного і низького ступеня активності. При цьому виявлений прямий кореляційний зв'язок між зловживанням алкоголю і гепатитом помірної активності ($r=0,20$, $p<0,03$), гідропічною дистрофією гепатоцитів ($r=0,23$, $p<0,01$) і деструкцією жовчовивідних проток (ЖВП) ($r=0,22$, $p<0,01$).

При ко-інфекції ВГС і відсутності інших ГТЧ виявлена найбільш висока частота гепатиту низької активності і встановлена пряма достовірна кореляція між ко-інфекцією ВГС і гепатитом низької активності ($r=0,19$, $p<0,04$). При цьому частота гепатиту низької активності при ко-інфекції ВГС була достовірно вище порівняно з групою комбінованого ураження ВГС + АЛК ($p<0,05$).

Комбіноване ураження ВГС і алкоголем у ВІЛ-інфікованих пацієнтів характеризувалося найбільш високою частотою ЦП класу С і, відповідно, високим показником «печінкової» летальності. Частота ЦП класу С при дії даної комбінації чинників була достовірно вище порівняно з групою ко-інфекції ВГС і ВГС+СІН. Встановлені високо достовірні прямі кореляційні зв'язки між наявністю ВГС+АЛК і ЦП ($r=0,45$, $p<0,001$), «печінковими» причинами смерті ($r=0,45$, $p<0,001$), стеатозом печінки ($r=0,29$, $p<0,001$), наявністю тілець Меллорі ($r=0,34$, $p<0,001$).

Комбінована дія ВГС+СІН у ВІЛ-інфікованих пацієнтів приводила до розвитку переважно гепатиту низької активності (прямий кореляційний зв'язок – $r=0,23$, $p<0,01$), зворотні кореляції з ЦП – $r=-0,18$ ($p<0,05$), ступінчастими некрозами – $r=-0,18$ ($p<0,05$), септами – $r=-0,17$ ($p<0,05$).

Дія комбінації чинників ХГС+СІН+АЛК характеризувалася достовірно вищою частотою ЦП класу С і «печінковими» причинами летальності порівняно з дією ХГС+СІН. При цьому була пряма кореляція ХГС+СІН+АЛК з чоловічою статтю ($r=0,19$, $p<0,03$) і білковою дистрофією гепатоцитів ($r=0,19$, $p<0,001$).

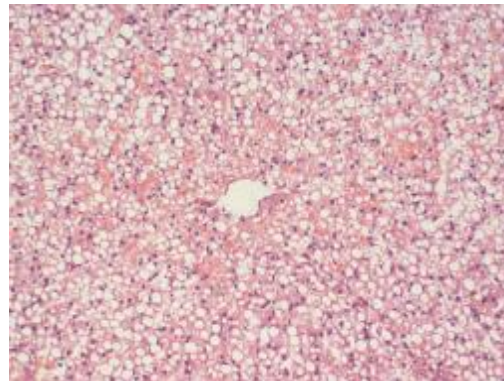
В цілому в групі ВІЛ-інфікованих пацієнтів встановлені прямі корелятивні зв'язки між наявністю ЦП і рядом інших чинників і морфологічних змін:

- ко-інфекцією гепатиту С – $r=0,34$, $p<0,001$;
- поєднанням ко-інфекції ВГС і алкоголізму – $r=0,45$, $p<0,0001$;
- наявністю тілець Меллорі – $r=0,39$, $p<0,0001$;

- стеатозом – $r=0,26$, $p<0,003$;
- ознаками холестазу – $r=0,31$, $p<0,001$.

Привертало увагу те, що 5 з 6 пацієнтів з відсутністю вказівок на ГТЧ мали ознаки гепатитів різної активності, що підкреслює складність механізмів, які приводять до ураження печінки у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Стеатоз печінки є універсальною реакцією печінки на дію таких чинників, як ВІЛ, ВГС, алкоголь, наркопрепарати, ліки. На малюнку 1 представлений дифузний стеатоз печінки у пацієнта з хронічним алкоголізмом на фоні ко-інфекції ВІЛ/ВГС.



Мал. 1. П., 96/06, 34 р., ВІЛ/ВГС, хронічний алкоголізм, дифузний алкогольний стеатоз печінки (3 стадія). Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 200$.

Частота стеатозу печінки у ВІЛ-інфікованих пацієнтів при дії різних ГТЧ представлена в таблиці 6.

Були встановлені прямі корелятивні зв'язки між наявністю стеатозу печінки і рядом показників: ко-інфекцією ВГС+АЛК ($r=0,29$, $p<0,001$), наявністю цирозу печінки ($r=0,26$, $p<0,01$), тілець Меллорі ($r=0,32$, $p<0,001$), тілець Каунсильмена ($r=0,26$, $p<0,02$), гіаліново-крапельною дистрофією гепатоцитів ($r=0,21$, $p<0,02$), ступінчастих некрозів ($r=0,22$, $p<0,02$), внутрішньочасточкових некрозів ($r=0,24$, $p<0,01$), септ ($r=0,36$, $p<0,001$).

Зворотний корелятивний зв'язок встановлено між наявністю стеатозу і гепатитом низької активності ($r=-0,19$, $p<0,04$).

Таким чином, стеатоз гепатоцитів асоціювався з ко-інфекцією ВГС і АЛК, а також із запаленням і вираженим фіброзом у печінці та цирозом.

Ураження жовчовивідних шляхів (ЖВШ) були представлені деструкцією і проліферацією ЖВШ, а також внутрішньопечінковим холестазом. Частота вказаних ознак при дії різних ГТЧ надана в таблиці 7. Не виявлено статистично значущих відмінностей частоти ознак при дії різних ГТФ.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 6

Частота стеатозу печінки у ВІЛ-інфікованих пацієнтів при комбінації різних гепатотоксичних чинників (абс., %)

Чинник	Наявність стеатозу	Стеатоз 1 ст.	Стеатоз 2 ст.	Стеатоз 3 ст.
АЛК, n=4	3 (75,0 %)	-	2 (50,0 %)	1 (25,0 %)
СІН, n=7	4 (57,1 %)	3 (42,8 %)	-	1 (14,3 %)
СІН+АЛК, n=4	2 (50,0 %)	2 (50,0 %)	-	-
ВГС, n=21	12 (57,1 %)	5 (23,8 %)	4 (19,0 %)	3 (14,3 %)
ВГС+АЛК, n=16	14 (87,5 %)	3 (18,8 %)	2 (12,5 %)	9 (56,3 %)*
ВГС+СІН, n=29	15 (51,7 %)	8 (27,6 %)	1 (3,4 %)	6 (20,5 %)
ВГС+СІН+АЛК, n=29	19 (65,5 %)	11 (37,9 %)	1 (3,4 %)	7 (23,9 %)
ВГВ+АЛК, n=3	2 (66,7 %)	1(33,3 %)	1(33,3 %)	-
Відсутність ГТФ, n=6	2 (33,3 %)	1 (17,6 %)	-	1(17,6 %)

Примітки: ВГС – вірус гепатиту С, ВГВ – вірус гепатиту В, СІН – споживач ін'єкційних наркопрепаратів, АЛК – зловживання алкоголем. * - $p < 0,05$ при порівнянні частоти стеатоза 3 ст. при ко-інфекції ВГС і ВГС + АЛК, Test χ^2 .

Таблиця 7

Частота ураження ЖВШ і холестазу при дії різних ГТЧ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

Чинник	Проліферація ЖВШ	Деструкція ЖВШ	Холестаз
АЛК, n=4	2 (50,0 %)	2 (50,0 %)	1 (25,5 %)
СІН, n=7	-	1(14,3 %)	1 (14,3 %)
СІН+АЛК n=4	1 (25,0 %)	1 (25,0 %)	2 (50,0 %)
ВГС, n=21	5 (23,8 %)	2 (4,8 %)	3 (14,3 %)
ВГС+ АЛК, n=16	8 (50,0 %)	2 (12,5 %)	8 (50,0 %)
Вгс+ СІН, n=29	8 (27,6 %)	2 (6,8 %)	7 (24,1 %)
ВГС+СІН+АЛК, n=29	13 (44,8 %)	5 (17,2 %)	6 (20,5 %)
ВГВ+ АЛК, n=3	3 (100,0 %)	-	-
Відсутність ГТЧ, n=6	2 (33,3 %)	-	1 (16,7 %)

Примітки: ВГС – вірус гепатиту С, ВГВ – вірус гепатиту В, СІН – споживач ін'єкційних наркопрепаратів, АЛК – зловживання алкоголем.

Встановлено, що деструкція ЖВШ асоціювалася з ознаками АЛК: виявленням тілець Меллорі ($r=0,21$, $p < 0,03$); стеатозом гепатоцитів ($r=0,19$, $p < 0,04$), АЛК ($r=0,22$, $p < 0,01$), а також з наявністю внутрішньочасточкових некрозів гепатоцитів ($r=0,19$, $p < 0,04$). Наявність септ як ознаки структурної перебудови печінки асоціювалася з деструкцією ЖВШ ($r=0,34$, $p < 0,001$), проліферацією ЖВШ ($r=0,29$, $p < 0,001$) і внутрішньопечінковим холестазом ($r=0,24$, $p < 0,01$). Крім того, встановлені прямі корелятивні зв'язки між наявністю холестазу і ко-інфекцією ВГС+АЛК ($r=0,22$, $p < 0,02$), внутрішньочасточковими некрозами ($r=0,19$, $p < 0,04$), деструкцією ЖВШ ($r=0,29$, $p < 0,002$).

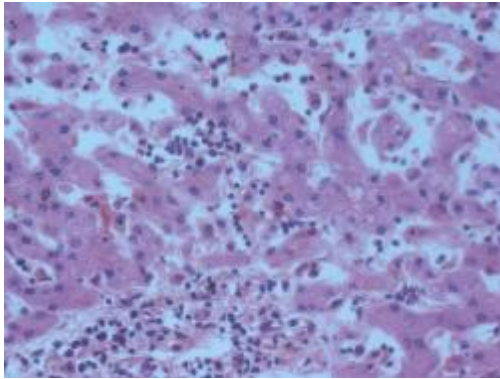
Приведені морфологічні ознаки ураження печінки свідчать про комбіновані механізми пошкодження гепатоцитів і холангіоцитів (цитолітичного і холестатичного синдромів), причиною яких є поєднані взаємопотенціюючі гепатотоксичні чин-

ники, що діють на печінку як одночасно, так і послідовно.

Ураження печінки при генералізованих інфекціях у ВІЛ-інфікованих пацієнтів було встановлене у 3 (2,6 %) пацієнтів. Морфологічно був верифікований гнійний гепатит як прояв сепсису на тлі хронічної патології печінки. Всі 3 пацієнти були на стадії СНІД, мали клініко-морфологічні ознаки вираженого імунодефіциту. При цьому як ГТЧ у 2 пацієнтів встановлено наявність СІН, а в 1 – комбінація ВГС і СІН.

На малюнку 2 представлені зміни в печінці пацієнтки, яка до останніх днів свого життя вживала наркопрепарати. У печінці був виявлений гнійний гепатит на тлі лімфоїдно-гістіоцитарної інфільтрації портальних трактів, склерозу, білкової і дрібно-крапельної жирової дистрофії (I стадія по Hornboll), холестазу. Виявлені зміни свідчать про поліетіологічність процесу в печінці.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



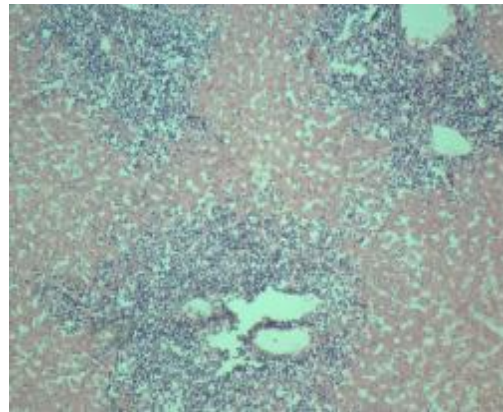
Мал. 2. П., 84/06, 33 р. Гнійний гепатит на тлі хронічного запального ураження печінки поєднаної етіології. Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 200$

Пухлинні ураження печінки відмічені у 5 (3,4 %) померлих, з них злоякісні пухлини і метастази встановлені в 3 (2,5 %) випадках, доброякісні новоутворення – в 2 (1,6 %). Ураження печінки у 72-хлітнього пацієнта було пов'язано з метастазами гіпернефроїдного раку нирки в печінку і легені. Даний випадок був не пов'язаний з ВІЛ-інфекцією, оскільки у хворого була діагностована асимптомна стадія ВІЛ-інфекції.

Злоякісні пухлини в печінці виявлені у 2 пацієнтів. В 1 пацієнта із СНІД-асоційованим ураженням печінки лімфомаю Ходжкіна, що приймав протягом 18 місяців АРТ, діагностована генералізована вірусна мікст-інфекція, імуногістохімічно підтверджена виділенням в печінці ВПГ 1 і 2 типів, папіломавірусу і ВЕБ з наявністю ураження інших внутрішніх органів. Разом з верифікацією лімфоми Ходжкіна з саркоматизацією процесу і ураженням шийних, парааортальних лімфатичних вузлів, селезінки і печінки, у пацієнта виявлені хронічний гепатит змішаної етіології і фіброз печінки 3 ступеня. Даний випадок був кваліфікований як запальний синдром відновлення імунітету (СВІ), що виявився загостренням опортуністичних інфекцій (ВЕБ, ВПЧ, ВПГ 1 і 2 типів) і формуванням злоякісної лімфоми, що мала швидкопрогресуючий перебіг з розвитком 4 стадії захворювання і саркоматизацією уражених органів, зокрема печінки, в результаті СВІ на фоні АРТ.

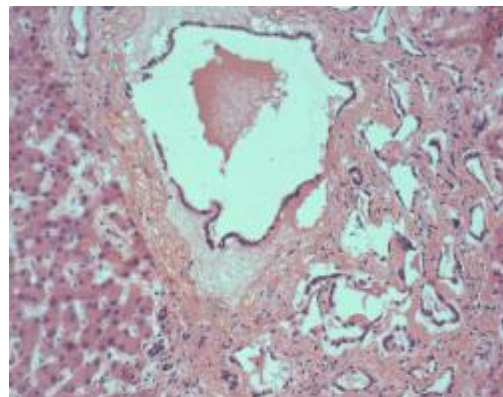
Другий випадок клінічного спостереження був представлений проявом гострого лімфобластного лейкозу, бластного кризу з бластною трансформацією кісткового мозку, ураженням усіх груп лімфатичних вузлів і внутрішніх органів. Відмічена інфільтрація лейкозними клітинами легенів, печінки, нирок, селезінки, а також виражена білко-

ва дистрофія паренхіматозних органів і кахексія. На малюнку 3 представлена інфільтрація печінки лейкозними клітинами лімфоїдного ряду з утворенням лімфом на фоні ко-інфекції ВІЛ/ВГС пацієнта 48 років.



Мал. 3. Пацієнт С., 48 р. Лейкозна інфільтрація печінки з утворенням лімфом. Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 200$

У 2 пацієнтів у групі виявлена доброякісна пухлина епітелію жовчних проток – мікрохолангіоаденома. Необхідно відзначити, що в обох випадках патологія виникла на тлі СНІДу, що можна пов'язати з проявом СНІД-асоційованої холангіопатії у пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/ВГС. При макроскопічному дослідженні печінки були виявлені множинні білясті вузлики діаметром до 0,5 см. При мікроскопічному дослідженні визначалися жовчні кісти, вистлані біліарним епітелієм (мал. 4). У гепатоцитах відмічений апоптоз, білкова і жирова дистрофія, внутрішньоклітинний холестааз. При цьому в 1 пацієнта не встановлені ГТЧ, а в 1 – мала місце ко-інфекція ВІЛ/ВГС.



Мал. 4. П., 19/08, 35 р. Мікрохолангіоаденома. Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 200$

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Внутрішньопечінкова локалізація опортуністичних інфекцій (ОІ) була встановлена у 27 (22,1 %) пацієнтів. Зокрема, генералізований криптококоз на тлі вираженого імунодефіциту з ураженням усіх груп лімфатичних вузлів, селезінки, легенів, трахеї, міокарду, печінки, нирок, підшлункової залози, стравоходу був виявлений

у 2 (1,6 %) пацієнтів. Специфічні ураження печінки туберкульозної етіології встановлено у 25 (20,5 %) пацієнтів. Частота туберкульозного ураження печінки (ТП) у пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/туберкульоз склала 58,1 %. Доведено, що частота ТП залежала від клінічної форми туберкульозу (табл. 8).

Таблиця 8

Частота туберкульозного ураження печінки (ТП) (у ВІЛ-інфікованих пацієнтів) при різних формах туберкульозу, абс., %

Форма туберкульозу	n	ТП
Вторинний туберкульоз (ВТ) легенів з термінальною міліаризацією, з них:	13	6 (46,1%)
- КП, у т.ч. з розпадом і вислідом в ГКТ	11	5 (45,5%)
- ФКТ легенів	4	4 (36,4%)
- ЦТ легенів	2	1
Гематогенний туберкульоз (ГТ), з них:	30	19 (63,3%)
- генералізований ГТ	20	17 (85%)
- ГТ з переважним ураженням легенів	4	1
- ГТ з позалегеновим ураженням	6	1

Примітки: ТП – туберкульозне ураження печінки; КП – казеозна пневмонія, ГКТ – гострий кавернозний туберкульоз, ФКТ – фіброзно-кавернозний туберкульоз, ЦТ – циротичний туберкульоз.

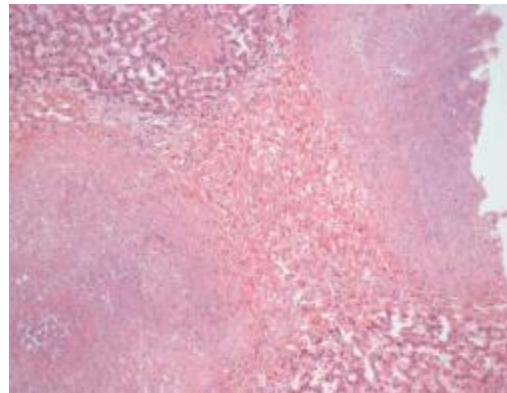
У групі пацієнтів, померлих від туберкульозу на стадії СНІД, переважав генералізований гематогенний туберкульоз (ГГТ), що перебігав особливо тяжко у зв'язку з неспроможністю бар'єрних функцій системи імунітету [8, 9]. ТП було встановлено у 19 пацієнтів з ГГТ і у 6 – з вторинним туберкульозом (ВТ). Специфічний гепатит при ВТ формувался як прояв термінальної міліаризації туберкульозного процесу.

Встановлено прямі корелятивні зв'язки (*Spearman Rank Order Correlations*) між наявністю ТП і туберкульозним ураженням внутрішніх органів: нирок ($r=0,78$, $p<0,001$); кишечника ($r=0,45$, $p<0,001$); селезінки ($r=0,61$, $p<0,001$); сальника ($r=0,34$, $p<0,004$); наявністю генералізованого казеозного лімфаденіту ($r=0,61$, $p<0,001$) і менінгіту ($r=0,55$, $p<0,001$).

Отримані результати свідчать про те, що розвиток специфічного ураження печінки пов'язаний з генералізацією туберкульозного процесу. Крім того, при проведенні кореляційного аналізу встановлені достовірні прямі корелятивні зв'язки між наявністю ТП і ко-інфекцією ВГС ($r=0,75$, $p<0,001$); наявністю цирозу печінки ($r=0,25$, $p<0,03$); хронічним гепатитом ($r=0,53$, $p<0,001$), що підтверджує роль даних чинників, які сприяють виникненню ТП.

Туберкульоз печінки носив міліарний характер у 15 (60,0 %) спостереженнях, а в 10 (40,0 %)

був крупновогнищевим і визначався у момент автопсії (мал. 5).



Мал. 5. Пацієнт М., 28 р., ко-інфекція ВІЛ, НСV, туберкульоз, СН. Туберкульозний гепатит як прояв щонайгострішого туберкульозного сепсису. Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 200$

Розвиток туберкульозного гепатиту при ВТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів був пов'язаний з термінальною міліаризацією туберкульозного процесу. При патогістологічному дослідженні визначалися множинні дрібні туберкульозні гранулими, розташовані як усередині часточок, так і в порталних трактах, а у ряді випадків – і в часточках циротично зміненої печінки.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ТП при гематогенному туберкульозі в 9 (47,4 %) випадках носив характер міліарного туберкульозу, а в 10 (52,6 %) – крупновогнищевого. При цьому в печінці повсюдно визначалися множинні гранулеми, схильні до злиття, що супроводжувалося деструкцією жовчних проток печінки.

Висновки

1. У всіх пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, незважаючи на молодий вік і середній «стаж» ВІЛ-інфекції (менше 10 років), встановлено ураження печінки різної етіології, стадії і активності.

2. У 80 % пацієнтів з ВІЛ-інфекцією гепатотоксичними чинниками, що приводять до дифузного ураження печінки, розвитку цирозу печінки і «печінкової» летальності, були комбіновані дії ВГС, СІН і алкоголю.

3. У 63,9 % пацієнтів з хронічними дифузними хворобами печінки відмічено швидкопрогресуюче ураження печінки, що характеризується наявністю гепатиту помірної (27,7 %) і високої активності (6,7 %), цирозу печінки (28,6 %), що призводять до «печінкової» летальності в 21,8 % випадків. Стеатоз печінки як морфологічна ознака ураження печінки під впливом комбінованої дії гепатотоксичних чинників, частіше реєструвався при ко-інфекції ВГС і АЛК і асоціювався з наявністю запалення і вираженого септального фіброзу/цирозу печінки.

4. У 36,1 % пацієнтів встановлено поволи прогресуючий перебіг гепатопатології, що характеризується мінімальними гістологічними змінами в печінці, за наявності впливу комбінованих гепатотоксичних чинників у вигляді ВІЛ+ВГС або ВІЛ+ВГС+СІН і відсутності дії алкоголю.

5. Ураження жовчовивідних шляхів у вигляді деструкції, проліферації і внутрішньопечінкового холестазу асоціювалися із запаленням, фіброзом і стеатозом печінки й були найбільш виражені у пацієнтів, які зловживали алкоголем, і з наявністю ко-інфекції ВГС. У 2 (1,6 %) пацієнтів виявлено мікрохолангіоаденома.

6. Злоякісні пухлинні ураження печінки у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що склали 2,5 % (3 випадки), були представлені ходжкінською лімфомою з саркоматизацією процесу, гострим лімфобластним лейкозом і метастазами нирковоклітинного раку.

7. Розвиток вторинного гнійного гепатиту як прояв септикопемії у 2,5 % ВІЛ-інфікованих осіб відбувався на тлі імунодефіциту і комбінованої дії гепатотоксичних чинників (СІН, ВГС), що склали несприятливий преморбідний фон.

8. Внутрішньопечінкова локалізація опортуністичних інфекцій встановлена у 22,1 % хворих і представлена переважно туберкульозом і криптококозом. Специфічне ураження печінки, виявлене у 85 % пацієнтів при гематогенному генералізованому туберкульозі, характеризувалося переважанням альтеративно-ексудативних змін у гранулемах, мізерними проліферативними реакціями. При цьому у 52,6 % спостережень туберкульоз був крупновогнищевим, в 47,4 % – міліарним.

Література

1. Price J.C. Liver Disease in the HIV-Infected Individual / J.C. Price, C.L. Thio // Clin.Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol. 8, N 12. – P. 1002-1012.
2. Печеночная летальность ВИЧ-инфицированных пациентов / [Н.В. Матиевская и др.] // Медицинская панорама. – 2011. – № 1. – С. 3-6.
3. Szabo G. Mechanisms of alcohol-mediated hepatotoxicity in human immunodeficiency-virus-infected patients / G. Szabo, S. Zakhari // World J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 17, N 20. – P. 2500-2506.
4. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study / [R. Weber et al.] // Arch. Intern. Med. – 2006. – N. 166. – P. 1632-1641.
5. Цыркунов В.М. Клинико-патогенетические аспекты и терапия вирусного гепатита В у лиц, злоупотребляющих алкоголем: Автореф. дис. ... докт. мед. наук / В.М. Цыркунов. – Санкт-Петербург, 1991. – 39 с.
6. Thomas D.L. Hepatitis C and human immunodeficiency virus infection / D.L. Thomas // Hepatology. – 2002. – N 36. – P. 201-209.
7. Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection / [G. Ostapowicz et al.] // Hepatology. – 1998. – N 27. – P. 1730-1735.
8. Патоморфологические особенности туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов / [Н.В. Матиевская и др.] // Здоровоохранение. – 2010. – № 9. – С. 4-8.
9. Патоморфологические особенности поражения печени при коинфекции туберкулез/ВИЧ / [Н.В. Матиевская и др.] // Журнал ГрГМУ. – 2012. – № 1 – С. 66-69.

PATHOMORPHOLOGY OF THE LIVER IN HIV-INFECTED PATIENTS

N.V. Matiyevska, V.M. Tsyrukunov, N.I. Prokopchuk, V.N. Tyshchenko

SUMMARY. Clinical data, pathomorphological material of 119 patients with HIV-infection who died in 2004-2010 have been analyzed.

Different types of liver pathology have been revealed in all patients (100 %). In 80 % of patients hepatotoxic factors were presented as different combination of HCV, IDU and alcoholism. In 63,8 % of patients rapid progression of liver injury were revealed as well as moderate hepatitis (27,7 %), severe hepatitis (6,7 %), liver cirrhosis (28,6 %).

«Liver» mortality was observed in 21,8 % cases. Slow progression of liver injury were revealed in 36,1% patients without history of alcohol consumption. Microcholangiocarcinoma was establishment in 1,6 % (2 patients) cases. Malignancy tumors of the liver were established in 2,5 % (2 patients) of cases. Purulent hepatitis were revealed in 2,5 %. Hepatic

involvement with opportunistic infections (tuberculosis and cryptococcosis) was observed in 22,1 % of cases.

Key words: HIV-infection, liver pathomorfology, opportunism infections.

Отримано 4.07.2012 р.

© Андрейчин М.А., Йосик Я.І., Ніколаєва В.В., Бідованець О.В., 2012
УДК 616.921.5+616.2-022.6]-085.28

М.А. Андрейчин, Я.І. Йосик, В.В. Ніколаєва, О.В. Бідованець

ЛІКУВАЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ІНГАВІРИНУ ПРИ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЯХ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Під спостереженням було 48 хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ), зокрема на парагрип, аденовірусну, RS-інфекцію. Комплексне лікування пацієнтів включало протівірусний препарат інгавірин, що дало змогу підвищити його ефективність: швидше минала частина клінічних проявів недуги, частіше нормалізувалися показники ендогенної інтоксикації.

Ключові слова: гострі респіраторні вірусні інфекції, інгавірин, лікування.

Вірусні інфекції дихальних шляхів найбільш поширені серед хвороб людини. У структурі інфекційної захворюваності майже 70 % припадає на ГРВІ. До 90 % населення щонайменше один раз на рік хворіє на одну з цих інфекцій. За офіційними статистичними даними, в Україні протягом 2001-2008 рр. на грип та інші ГРВІ щорічно хворіло 0,15-2 % населення, що можна оцінити як низьку та середнього рівня інтенсивність епідемічного процесу цієї інфекції [1]. У квітні-травні 2009 р. у США спостерігався спалах захворювання, спричинений новим штамом вірусу А/Н1N1/04/2009/Каліфорнія [3]. 11 червня 2009 р. ВООЗ оголосила про пандемію грипу, що в подальшому охопила і Україну. Сучасний епідемічний процес характеризувався одночасною циркуляцією різних типів вірусу грипу та інших ГРВІ [4].

На сьогодні єдиної медикаментозної корекції ГРВІ ще немає.

Засоби, що використовуються для терапії, дуже різноманітні і охоплюють практично всі можливі способи впливу на інфекційний процес, однак часто не дають бажаних результатів. Незважаючи на значні успіхи в боротьбі з грипом, ідея елімінації вірусу з клітин інфікованого організму усе ще не втратила своєї актуальності. Арсенал антивірусних засобів продовжує щорічно поповнюватися новими найменуваннями.

Актуальність пошуку нових ефективних протівірусних препаратів зумовила створення нового протівірусного препарату інгавірину, який є низькомолекулярним псевдопептидом, аналогом ендогенного псевдопептиду, виділеного із тканин морського молюска *Aplysia californica* [5].

Метою нашої роботи було дослідження клінічної ефективності препарату інгавірин, що вже добре зарекомендував себе як протівірусний засіб, у хворих на ГРВІ.

Пацієнти і методи

Під спостереженням перебувало 48 хворих молодого і середнього віку, які лікувались з приводу ГРВІ в 2009-2010 рр. у клініці інфекційних хвороб ТДМУ на базі Тернопільської міської комунальної лікарні швидкої допомоги. Контрольну групу склали 30 здорових осіб.