

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Бісярін Ю.В., Зубач О.О., Кіселик І.О., Шевченко Л.Ю., 2008
УДК 616.986.7+616.36-002.14-022.7]-06:616.36-091.8

Ю.В. Бісярін, О.О. Зубач, І.О. Кіселик, Л.Ю. Шевченко

ЛЕПТОСПІРОЗІХРОНІЧНАНСV-ІНФЕКЦІЯ:КЛІНІКО- МОРФОЛОГІЧНІАСПЕКТИУРАЖЕННЯПЕЧІНКИ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Наведено матеріали з використання пункційної біопсії для вивчення особливостей ураження печінки при лептоспірозі та гепатиті С. Вказано патоморфологічні відмінності ураження печінки при цих захворюваннях та наведено клінічний приклад асоційованого перебігу хронічної HCV-інфекції та лептоспірозу з вивченням структурних змін печінки.

Ключові слова: лептоспіроз, гепатит С, структурні зміни печінки.

За даними CDC, у світі на сьогодні нараховується близько 500 млн людей з HCV-інфекцією [1]. Найбільша інфікованість спостерігається серед жителів Східної Європи. Не викликає сумніву той факт, що в етіологічній структурі хронічних вірусних гепатитів перше місце займає вірус гепатиту С. Крім того, внаслідок широко розповсюдженої наркозалежності та алкоголізму, серед населення зріс відсоток мікст-гепатитів, а також – асоційованих інфекцій, при яких HCV-інфекція поєднується з іншими захворюваннями [2]. В літературі є поодинокі повідомлення, присвячені поєднанню HCV-інфекції та лептоспірозу [3, 4]. Як відомо, лептоспіроз є найрозповсюдженішим бактерійним зоонозом у світі, що характеризується переважним ураженням гепаторенальної системи та спричиняє високу летальність [5-7]. Крім того, чітко сформульованої версії щодо механізму ураження печінки, особливо при тяжких жовтяничних формах лептоспірозу, немає [8]. Найчастіше іктерогеморагічна форма лептоспірозу виникає у людей середнього і старшого віку; не виключено, що масивне ураження печінки в багатьох випадках пов'язане з хронічним гепатитом різного генезу як фоновим процесом.

Матеріали і методи

В інфекційній клінічній лікарні м. Львова протягом 2006 р. на стаціонарному лікуванні з приводу лептоспірозу перебувало 28 пацієнтів. Оскільки всі пацієнти з жовтяницями обстежувались в плановому порядку на

вірусні гепатити, нами була виявлена категорія хворих, в яких паралельно з лептоспірозом встановлено діагноз хронічного вірусного гепатиту (HCV-, HBV-інфекції). Для подальшого дослідження відібрано пацієнтів з HCV-інфекцією. Діагностику HCV-інфекції проводили, враховуючи анамнестичні дані (гострий гепатит у минулому, переливання крові та її препаратів, оперативні втручання). Брало також до уваги лабораторні ознаки (підвищений рівень активності АлАТ, характерні зміни протейнограми), інструментальні дані (ультразвукова діагностика) тощо. Вирішальним у підтвердженні діагнозу HCV-інфекції було виявлення anti-HCV методом ІФА, відсутність маркерів інших гепатитів і виявлення HCV RNA методом ПЛР [2, 9, 10]. Клінічний діагноз лептоспірозу підтверджували з урахуванням епідеміологічного анамнезу і на підставі позитивних результатів серологічної діагностики, яку проводили за допомогою реакції аглютинації та лізису з 13 штамми лептоспір (РАЛ) та ІФА (визначення ІgМ до лептоспір) [11, 12]. Серед обстежених було виявлено 3 пацієнтів з хронічною HCV-інфекцією, що склало 10,7 %. Цим хворим робили пункційну біопсію печінки з подальшим патоморфологічним дослідженням біоптатів. Також проводили біопсії пацієнтам з ізольованим перебігом лептоспірозу (4 хворих) і хронічною HCV-інфекцією (30 осіб).

Перед пункційною біопсією печінки хворим обов'язково проводили тести на зсідання крові з визначенням кількості тромбоцитів, протромбінового індексу, часу зсідання крові та часу кровотечі. Навіть при невеликих відхиленнях призначали гемостатичні препарати (етамзилат натрію). У випадку значних порушень функції зсідання крові пункційну біопсію печінки не робили. Також враховували рівень білірубінемії. Маніпуляцію здійснювали при зниженні цього показника нижче 70 мкмоль/л.

Для проведення пункції хворого вкладали на лівий бік. Прокол печінки проводили в дев'ятому-десятому міжребер'ї справа, між передньою аксиллярною та середньоключичною лініями під контролем ультразвуку. Контроль проводили безперервно за допомогою УЗ сканера SONOSCAPE SS1-1000 конвексним полічастот-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ним датчиком 2,5-5 МГц. Шкіру обробляли 70 % розчином етилового спирту, після чого проводили анестезію 2 % розчином лідокаїну, спочатку внутрішньошкірно, потім знеболювали м'язи, плевру та капсулу печінки. Через 1-2 хв проколювали шкіру за допомогою стилету на глибину 2-4 мм. Через намічене місце вводили голку для пункційної біопсії печінки «*Sterylab S.r.l.*» G16, перпендикулярно до поверхні ребра та проводили забір матеріалу. Отриманий стовпчик біоптату печінки повинен був мати довжину не менше 15 мм. На місце проколу клали стерильну пов'язку. Одразу після пункції на ділянку правого підребер'я накладали лід, який хворий тримав, з перервами, протягом 2 год. Тільки через цей час хворому дозволялось вживати не дуже гарячу їжу. Протягом доби після пункційної біопсії печінки хворий спостерігався в стаціонарі [1, 9, 13].

Отриманий матеріал для подальшого дослідження відправляли в спеціалізовану сертифіковану діагностичну лабораторію «БЮПТАТ», при кафедрі патанатомії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, де тканина фіксувалася в 10 % розчині нейтрального формаліну, зрізи фарбували гематоксилін-еозином. Мікропрепарати досліджували за допомогою мікроскопа *Olimpus BX-41*. У стовпчику біоптату повинно було бути не менше 6 портальних трактів для адекватної оцінки матеріалу.

Результати досліджень та їх обговорення

При патоморфологічному дослідженні тканини печінки від хворих на лептоспіроз отримали наступні результати: спостерігались набряк стромы, деформація та фрагментація балок з вогнищевою дисконкомплексацією гепатоцитів; в центро-часточковій зоні гепатоцити були дистрофічно змінені, мали прояви регенерації (збільшена кількість двоядерних клітин); перипортально розміщувався змішано-клітинний інфільтрат з переважанням лімфоцитів і помірним склерозом. Гепатоцити інтрачасточкової зони мали ознаки жирової дистрофії, були присутні дрібні скупчення некротичного детриту, що оточені незначним інфільтратом, крім того, у всіх хворих виявлені прояви інтрацелюлярного білірубіностазу та інтра-капілярного холестазу.

Біоптати хворих з хронічною HCV-інфекцією оцінювали з урахуванням ступеня активності та стадії захворювання (фіброзу). Аналіз ступеня активності та оцінку тяжкості проводили за допомогою встановлення індексу гістологічної активності за Knodell (*Histological Activity Index*, 1981), що включав 4 компоненти, кожен з яких оцінювався за 6-бальною системою. Прогресування захворю-

вання та ступінь фіброзу печінки оцінювали за цифровою системою Scheuer (1991), згідно з якою визначали 4 ступені фіброзу [13, 14].

При вітальному дослідженні змін печінки у пацієнтів з хронічною HCV-інфекцією в біоптатах виявляли: зміни гепатоцитів будь-якої зони часточок (жирова, гідропічна дистрофія), рідше були знайдені некрози – вогнищеві інтрачасточкові або мостоподібні; змішано-клітинні інфільтрати локалізувалися перипортально, інколи спостерігалися вогнищеві інтрачасточкові інфільтрати, у складі інфільтратів переважали лімфоцити; склеротичні зміни охоплювали портальні тракти, інколи були сформовані порто-портальні сполучно-тканинні септи.

У біоптатах хворих з коінфекцією HCV+лептоспіроз виявляли вищевказані ознаки вірусної інфекції, до яких приєднувалися яскраві та генералізовані прояви дисконкомплексації гепатоцитів – клітини втрачали комплексність, була збережена лише загальна їх орієнтація, крім того, спостерігалися дифузні ознаки холестазу на різних рівнях – інтрацелюлярний білірубіностаз, капілярний та дуктальний холестаз.

Відтак, поєднаний перебіг лептоспірозу та хронічної HCV-інфекції характеризується комплексними морфологічними змінами в печінці, притаманними кожній з цих хвороб окремо. Для кращої ілюстрації описаних вище особливостей ураження печінки, наводимо клінічний приклад асоційованого перебігу тяжкої жовтяничної форми лептоспірозу з хронічною HCV-інфекцією.

Пацієнт М., 28 років, житель м. Львова, працюючий, поступив на стаціонарне лікування в ІКЛ м. Львова на 5-й день захворювання. Хвороба розпочалася гостро з ознобу, підвищення температури тіла до 39 °С, болу в м'язах ніг, нудоти, 2-разової блювоти та появи кашлю. Надалі зауважив пожовтіння склер, потемніння сечі та посвітління калу. Зменшення кількості сечі не відмічав. З епіданамнезу відомо, що пацієнт працює в мережі каналізацій у складі ремонтної бригади. Серед робітників підприємства були зафіксовані випадки лептоспірозу в минулому. За останні 1,5 міс. у контакті з хворими на жовтяницю не був, за останні 6 міс. будь-які медичні маніпуляції та оперативні втручання заперечує. Періодично зловживав алкоголем. Наркотичні середники ніколи не вживав.

При ушпиталенні стан тяжкий. Температура тіла 38,7 °С. Хворий притомний, на питання відповідає адекватно. Шкірні покриви моркв'яно-жовтого відтінку. Склери ін'єковані, іктеричні. Язик густо об-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

кладений брудно-сірим нальотом. Турбує сильно виражене відчуття спраги та сухості в роті, сухий кашель. В легенях аускультативно на фоні ослабленого дихання у верхніх, середніх і нижніх відділах вислуховуються дрібнопухирчасті хрипи. Частота дихання 22 дихальні рухи на хвилину. Тони серця приглушені, пульс 100/хв. Живіт м'який, доступний пальпації. Печінка виступає з-під краю реберної дуги на 1 см, край печінки гладкий, рівний, селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького від'ємний з обох боків. Діурез у достатньому об'ємі, сеча темна. Випорожнення за минулу добу 3 рази, кашкоподібні, без патологічних домішок. Менінгальні знаки та вогнищева неврологічна симптоматика відсутні.

При госпіталізації отримано такі результати лабораторних досліджень: у загальному аналізі крові: Нв 106 г/л, ер. 3,7 Т/л, Нт 37 л/л, лейкоц. 8,1 Г/л, п. – 7 %, с. – 60 %, лімф. – 27 %, мон. – 6 %, тромб. 18 Г/л, ШОЕ 58 мм/год. Біохімічні показники: загальний білірубін 441,6 ммоль/л (прямий 340,0, непрямий 101,6), рівень АлАТ 4,4 ммоль/лхгод, сечовина 13,32 ммоль/л, креатинін 0,188 ммоль/л, показники коагулограми: протромбіновий час 19 с, протромбіновий індекс 79 %, фібриноген 6,7 г/л, час рекальцифікації 2 хв 50 с, етанолова проба ++ та β-нафтолова проба ++. Загальний аналіз сечі – насичено-жовтого кольору, густина 1007, реакція кисла, цукор (-), ацетон (-), білок – сліди, епітелій плоский 3-4 в полі зору, епітелій сечового міхура 0-1 в полі зору, нирковий епітелій – поодинокі в полі зору, лейкоцити 6-8 в полі зору, еритроцити свіжі 0-1 в полі зору, еритроцити слабо вилужені 1-2 в полі зору, циліндри зернисті 0-1 в полі зору. На рентгенограмі органів грудної порожнини зміни, притаманні геморагічній пневмонії.

Максимальні значення білірубину 661,9 ммоль/л, АлАТ 5,8 ммоль/лхгод, сечовини 14,42 ммоль/л, креатиніну 0,188 ммоль/л – спостерігались на 8-й день хвороби. На фоні терапії поліурія, до 5 л сечі на добу, з'явилась на 7-й день недуги, рівень сечовини та креатиніну нормалізувався на 12-й день. Паралельно знижувався і рівень білірубину в крові, нормалізувавшись до дня виписки.

Під час перебування в стаціонарі хворому проводили антибактерійну терапію (пеніцилін по 1 млн ОД 6 разів щоденно в/м 14 діб), введення глюкозо-сольових розчинів в/в краплинно, терапію глюкокортикостероїдами, гепаринотерапію, антимиотики, введення глутаргіну, пероральне застосування омепразолу, силіксу, лінексу, вітамінів групи В, препаратів заліза та фолієвої кислоти.

Діагноз лептоспірозу було підтверджено за допомогою реакції аглютинації-лізису. На 8-й день хвороби постановка реакції дала негативний результат, на 20-й день хвороби виявлено підвищений титр антитіл 1:1600 до *L. icterohaemorrhagiae*. Діагноз також підтверджено за допомогою ІФА тест-системи виробництва Росії (м. Санкт-Петербург, інститут ім. Пастера) – виявлено надпороговий рівень антитіл IgM до *L. icterohaemorrhagiae*. Діагноз HCV-інфекції підтверджено за допомогою виявлення anti-HCV-заг (+), anti-HCV-IgG (+), HCV RNA методом ПЛР, виявлено 1b генотип.

На 23-й день хвороби (19-й день перебування в стаціонарі) пацієнту проведено пункційну біопсію печінки. На момент проведення маніпуляції рівень загального білірубину склав 54,9 ммоль/л, протромбіновий індекс 79 %, кількість тромбоцитів 214 Г/л. Маніпуляція пройшла без ускладнень. Отримано наступні висновки патоморфологів: загальна часточково-балкова будова збережена, частина порталних трактів має значний склероз та інфільтрат, починають формуватися порто-портальні сполучнотканинні септи. Крім того, в межах порталних трактів розміщується змішано-клітинний інфільтрат, у складі якого переважають лімфоцити. Поодинокі гепатоцити мають ознаки великовакуольної дистрофії, в інших клітинах цитоплазма конденсована, інтенсивно рожева. Кількість купферівських клітин збільшена. Одночасно присутні прояви значного холестазу – інтрацелюлярний білірубіностаз і капілярний холестаз. Патологоанатомічний діагноз: хронічний гепатит, ступінь фіброзу 2, прояви значного холестазу, характерні для лептоспірозу, одночасно значні альтеративні зміни гепатоцитів не знайдені.

Висновки

1. Основними відмінними ознаками ураження печінки при лептоспірозі на гістологічному рівні є деформація та фрагментація печінкових балок з вогнищевою дисконкомплексацією гепатоцитів, без виражених некрозів останніх, і наявність у всіх випадках інтрацелюлярного білірубіностазу та інтра-капілярного холестазу. На відміну від лептоспірозу, при поєднанні його з хронічною HCV-інфекцією, до вище зазначених змін приєднуються інфільтрація лімфоцитами синусоїдів, ознаки жирової дистрофії та різного ступеня некроз гепатоцитів.

2. При ізольованій хронічній HCV-інфекції не спостерігаються явища білірубіностазу та холестазу, натомість залежно від ступеня активності та тривалості запального процесу в печінці виявляються ознаки склерозування.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

3. Рекомендується обстежувати хворих на лептоспіроз, особливо його жовтяничну форму, на наявність маркерів вірусних гепатитів і при потребі застосовувати пункційну біопсію печінки з наступним гістологічним дослідженням біоптатів, яка на сьогодні залишається одним з пріоритетних малоінвазивних і достовірних методів вивчення змін у цьому органі, що допомагає глибше зрозуміти патогенез багатьох нозологій та часто сприяє призначенню адекватної терапії пацієнту.

Література

1. Ward R.P., Kugelmas M., Libsch K.D. Management of hepatitis C: evaluating suitability for drug therapy // *Am. Family Physician*. – 2004. – V. 69, N 6. – P. 1439-1458.
2. Возіанова Ж.І., Голубовська О.А., Корчинський Н.Ч. Експрес-визначення деяких маркерів вірусних гепатитів В і С // *Лабор. діагностика* – 2005. – № 4 (34). – С. 56-59.
3. Пришляк О.Я. Медикаментозна корекція деяких метаболічних показників у хворих на лептоспіроз в поєднанні з фоновою хронічною патологією гепатобіліарної системи // *Галицький лікарський вісник*. – 2004. – Т. 11, № 4. – С. 64-66.
4. Жукова Л.І., Мельник Г.В. Клинические особенности лептоспироза у больных с положительными маркерами вирусных гепатитов // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2004. – № 2. – С. 40-43.
5. Клініка, діагностика та лікування лептоспірозу: Метод. рекомендації / М.А. Андрейчин, Н.А. Васильєва, Р.М. Дегтярьова та ін. – Тернопіль, 2000. – 25 с.
6. Levet P.N. Leptospirosis // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2001. – V. 14, N 2. – P. 296-326.
7. Reemerging Leptospirosis, California / Meites E., Jay M.T., Deresinski S. et al. // *CDC. – Current Issue*. – 2004. – V. 10, N 3. – P. 1-3.
8. Васильєва Н.А. Ураження печінки при лептоспірозі // *Вісник наукових досліджень*. – 2001. – № 1. – С. 21-23.
9. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Сафиуллина Н.Х., Келли Е.И. Пункционная биопсия печени и возможности неинвазивного мониторинга фиброза при вирусном гепатите С // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. – 2002. – № 1. – С. 9-16.
10. Захараш А.Д. Імунопатогістологічні паралелі хронічного гепатиту з ознаками холестазу // *Вісник наукових досліджень*. – 2006. – № 1. – С. 27-29.
11. Васильєва Н.А. Клініка та лабораторна діагностика лептоспірозу // *Інфекційні хвороби*. – 1997. – № 2. – С. 42-47.
12. Muthusethupathi M.A., Shivakumar S., Vijayakumar R., Jayakumar M. Renal involvement in leptospirosis – our experience in Madras City // *J. Postgrad. Med.* – 1994. – V. 40, N 3. – P. 127-131.
13. Щербинина М.Б., Баринов И.В., Будзак И.Я. Диагностические возможности и реальное использование в клинике пункционной биопсии печени // *Сучасна гастроентерологія*. – 2004. – № 3 (17). – С. 27-31.
14. Лукьянова Е.М., Задорожная Т.Д. Сравнительная морфологическая характеристика биоптатов печени у детей с хроническими вирусными гепатитами В и С // *Доктор*. – 2002. – № 3. – С. 75-77.

LEPTOSPIROSIS AND CHRONIC HCV- INFECTION: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ASPECTS OF LIVER LESIONS

Yu.V. Bisyarin, O.O. Zubach, I.O. Kiselyk, L.Yu. Shevchenko

SUMMARY. Data on using the puncture biopsy for study of pathomorphological features of liver lesions in patients with leptospirosis and chronic HCV-infection are adduced in the article. Pathomorphological differences of liver lesions at these diseases are shown. Clinical case of associated course of chronic HCV-infection and leptospirosis is described with study of structural changes of liver.

Key words: leptospirosis, hepatitis C, structural changes of liver.