

УДК 612.35+616.36–002+617.577

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ТКАНИНАХ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ ПРИ КОНТРАКТУРІ ДЮПЮІТРЕНА ТА ХРОНІЧНОМУ ГЕПАТИТІ

Н. І. Іскра, К. М. Шатрова, С. О. Гур'єв, В. Ю. Кузьмін, Г. Г. Роцін

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, Український науково—практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України, м. Київ

MORPHOLOGICAL CHANGES IN HEPATIC TISSUES IN PATIENTS, SUFFERING DUPUYTREN'S CONTRACTURE AND CHRONIC HEPATITIS

N. I. Iskra, K. M. Sbatrova, S. O. Guryev, V. Yu. Kuzmin, G. G. Rosbchin

РЕФЕРАТ

Наведені результати морфологічного дослідження тканин печінки у 98 хворих, у яких діагностовано контрактуру Дюпюїтрена (КД), хронічний гепатит (ХГ) та фіброз печінки I, II і III ступеня. Хворі оперовані з приводу калькульозного холециститу. Спроба розподілу виявлених морфологічних змін залежно від тривалості існування патологічного процесу в печінці (до 5 років, від 5 до 10 років, понад 10 років) виявилась невдалою. Виявлені зміни досить різноманітні та характерні не лише для обстежених хворих.

Ключові слова: контрактура Дюпюїтрена; хронічний гепатит; морфологічні дослідження.

SUMMARY

The results of morphological investigation of hepatic tissues in 98 patients, suffering contracture of Dupuytren, chronic hepatitis and hepatic fibrosis stages I, II and III, were adduced. The patients were operated on for calculous cholecystitis. The attempt to organize the groups with certain morphological changes, depending on the hepatic pathological process persistence (up to 5 yrs, from 5 to 10 yrs, over 10 yrs) have appeared nonfair. The changes revealed are too different and characteristic not only for the examined patients.

Key words: contracture of Dupuytren; chronic hepatitis; morphological investigations.

Контрактура Дюпюїтрена — це хронічне захворювання, зумовлене генетичними чинниками та пов'язане з залученням у патологічний процес сполучної тканини [1–4].

Поеднання КД у 19% пацієнтів з аналогічними патологічними змінами підшовного апоневрозу (хвороба Леддерхозе) та у 27% — з індуративними змінами печеристих тіл статевого члена (хвороба Пейроні) [2, 5–8] стало підставою для пошуку загальної причини цих захворювань.

Деякі фахівці визначають КД як стигму, характерну для хворих на хронічний алкогольний гепатит [9, 10]. Частота цього феномену є вагомим приводом для розгляду КД у системній патології хронічного дифузного ураження печінки.

Метою дослідження є вивчення змін тканин печінки у хворих — ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС при КД і ХГ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізовані результати комплексного динамічного спостереження хворих на базі клініки протягом 2000–2010 рр. Структура захворюваності подана за Міжнародною класифікацією хвороб IX перегляду. У дослідженні використовували карти динамічного спостереження та історії хвороби, які зберігаються в архіві Центру та лікарні.

Для реалізації мети дослідження обстежені 98 хворих (всі чоловіки віком від 45 до 65 років), у яких виявлені ХГ і КД I, II та III ступеня. Всі хворі оперовані з приводу калькульозного холециститу: у 42 з них відзначений фіброз печінки 1-го ступеня (F1); у 38 — 2-го ступеня (F2), у 18 — 3-го ступеня (F3). У більшості (59,6%) обстежених ХГ був незначної активності.

Біопсію печінки проводили під час виконання лапароскопічної холецистектомії з приводу хронічного калькульозного холециститу спеціальною голкою—

трепаном діаметром 16 G (1,6 мм), довжиною 150–200 мм з ріжучим механізмом відбору матеріалу. Під час біопсії ми отримували циліндричний стовбчик тканини діаметром 1,6 мм, довжиною до 9 мм, який містив не менше 4 часток та 3 ворітних каналів. Парафінові зрізи фарбували гематоксиліном та еозином за Giemsa, за ван-Гізон, ставили PAS або ШІК-реакцію.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними гістологічного дослідження тканини печінки у хворих відзначали гетерогенність гепатоцитів, жирову, зернисту, балонну і гідропічну дистрофію, поєднання кількох видів дистрофії, локальні вогнища некрозу гепатоцитів, лімфоїдні фолікули і ланцюги лімфоцитів переважно у ворітних каналах та централобулярно, порушення балкової будови,

поліморфізм гепатоцитів: вони набрякли, різних розмірів, ядра переважно нормохромні або гіпохромні (рис. 1). В окремих гепатоцитах ядра гіпертрофовані, спостерігали деформовані, двоядерні і багатоядерні клітини.

Також відзначено гіперплазію клітин синусоїдних судин, зірчастих ретикулоендотеліоцитів (ЗР), проліферацію жовчних проточків (рис. 2).

За даними дослідження, у хворих переважала гідропічна і зерниста дистрофія гепатоцитів. При цьому клітини печінки збільшені, в їх цитоплазмі виявлені неправильної форми вакуолі. Залишки слабееозинофільної цитоплазми розташовані навколо ядер або вздовж клітинних мембран. Ядро зміщене на периферію клітини, в окремих гепатоцитах цитоплазма повністю заміщена вакуолею, ядра зморщені або лізовані.

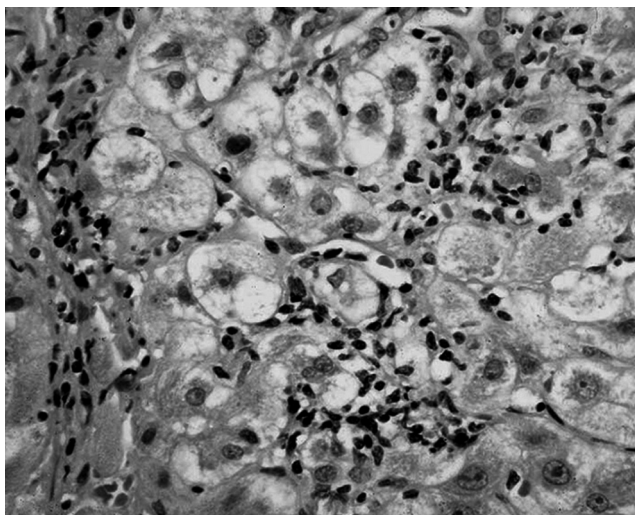


Рис. 1. Мікрофото. Дискомплексація печінкових часточок при персистуючому ХГ. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. $\times 200$.

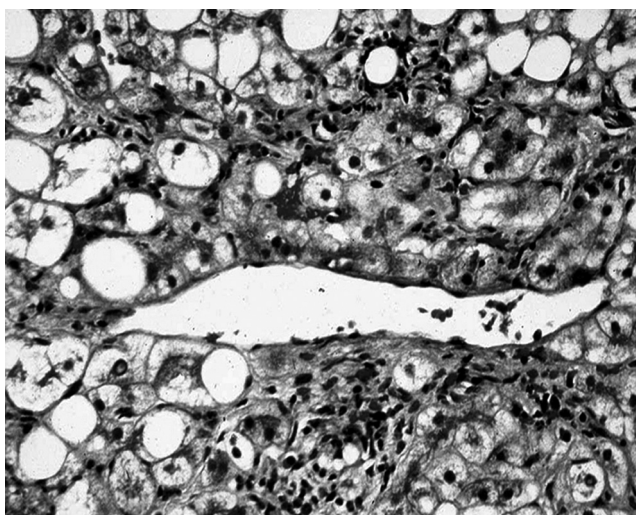


Рис. 3. Мікрофото. Жирова і гідропічна дистрофія гепатоцитів. Центролобулярний фіброз. Забарвлення за Масоном. Зб. $\times 200$.

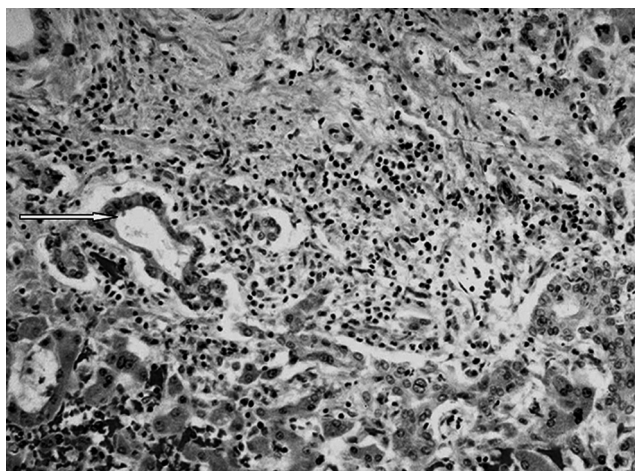


Рис. 2. Мікрофото. Зміни гепатоцитів при персистуючому ХГ помірної активності. Вогнищева лімфоїдна інфільтрація, портальний фіброз. Виражена зерниста та гідропічна дистрофія. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. $\times 100$.

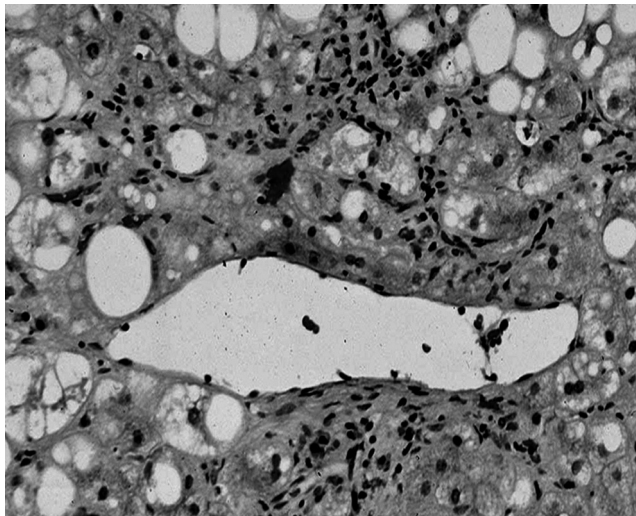


Рис. 4. Мікрофото. Вакуолізація ядер при ХГ. Жирова дистрофія гепатоцитів. Центролобулярний фіброз. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. $\times 200$.

Клітини печінки (в ділянках зернистої дистрофії) набрякли, мутні (мутне набухання). У цитоплазмі гепатоцитів спостерігали збільшення вмісту білка і води (вода перебувала у вигляді зерен), коагулятив, грубу білкову зернистість.

При гідропічній дистрофії відзначали світле набухання клітин. Цитоплазма гепатоцитів оптично порожня. У 18% спостережень гідропічної дистрофії виявляли балонну дистрофію, особливістю гепатоцитів при цьому була відсутність в оптично порожній цитоплазмі гістохімічних реакцій.

У хворих віком від 51 до 60 років значно частіше виявляли жирову дистрофію (рис. 3). Характерною ознакою було накопичення в цитоплазмі гепатоцитів дрібних крапель жиру, які зливались у більш великі або одну жирову вакуоль, що займала всю цитоплазму і зміщувала ядро на периферію клітини. При забарвленні гематоксилином та еозином в клітинах печінки спостерігати світлі, незабарвлені вакуолі (краплі) круглої або овальної форми (рис. 4).

Некротичні зміни відзначали переважно в гепатоцитах, розташованих перипортально, у вигляді східчастого некрозу, де лімфоцитарний інфільтрат щільно прилягав до гепатоцитів. В цих зонах спостерігали зернисту дистрофію (майже до некрозу), анізоцитоз та анізокорію гепатоцитів, появу апоптичних тілець, периферичну конденсацію хроматину в ядрі клітин. В деяких спостереженнях лімфоцитарні інфільтрати оточували групи гепатоцитів, що зумовлювало, крім фібротичних змін, локальний некроз гепатоцитів, формування розеток, а на деяких ділянках — диспластичні зміни гепатоцитів.

У вогнищах дистрофічних змін за даними світло-оптичного дослідження тканини печінки виявляли збільшення окремих гепатоцитів, цитоплазма яких блідоєозинофільна, дрібнозерниста, відокремлена від оболонки клітини світлим обідком, нагадувала матове скло. При цьому ядра зберігали звичайні тинкторіальні властивості і структуру, проте, нерідко були розташовані ексцентрично. За даними електронно-мікроскопічного дослідження біоптатів печінки такі гепатоцити мали розширені цистерни гладенької ендоплазматичної сітки, зменшені каналці та об'єм гранулярної ендоплазматичної сітки з зменшенням кількості і розмірів рибосом; спостерігали атрофію пластинчастого комплексу Гольджі, а саме зменшення його компонентів та втрату секреторних гранул і вакуолей.

Окремі гепатоцити містили просвітлені ядра, в яких хроматин розташований на периферії, а центральна частина ядра представлена дрібногранулярними еозинофільними включеннями.

Окремі гепатоцити зменшені, мали вигляд чітко відмежованих округлих утворень з щільною гомогенною еозинофільною цитоплазмою, ядро відсутнє або

видні його залишки. Спостерігали тільки Каунсильмена (гепатоцити в стані апоптозу) в печінкових балках або в просвіті синусоїдних судин, переважно навколо центральної вени. Найбільш виражений апоптоз гепатоцитів відзначали при ХГ помірної активності.

Тільки Каунсильмена були різних розмірів, з інтенсивно забарвленою еозином цитоплазмою та відтисненим до периферії зморщеним ядром з нерівними межами, що набували форми півмісяця. Їх виявляли в усіх відділах часток, здебільшого оточували ЗР.

В зоні перипортального фіброзу спостерігали проліферацію жовчних ходів.

Відзначали також відкладення колагену під потовщеною базальною мембраною відповідних жовчних проток (такі зміни спостерігали при склерозуючому холангіті).

Поряд з дистрофічними змінами гепатоцитів, виявляли вогнища некрозу, поширення та локалізація яких залежали від активності і тривалості процесу.

Спостерігали два види некрозу: за типом коагуляційного та коліквацийного. Про коліквацийний некроз свідчила наявність по периферії клітин з ознаками гідропічної та балонної дистрофії.

За даними мікроскопічного дослідження тканин печінки хворих за тривалості ХГ від 5 до 10 та понад 10 років виявлені зміни, які можливо трактувати як наслідки мостоподібного некрозу.

Прогресування патологічних змін, яке спостерігали за тривалості патологічного процесу у печінці понад 10 років, зумовлювало поєднання різних зон тканини печінки за допомогою некротичних містків. В таких ділянках зона некрозу паренхіми печінки поширювалася від ворітних каналів до центральних вен (портоцентральної мостоподібний некроз) або між сусідніми ворітними каналами (портопортальної мостоподібний некроз). Спостерігали також зміни, що свідчили про наявність мостоподібного фіброзу — сполучнотканинні перегородки між судинами печінки;

— неповні перегородки сліпо закінчувались у частці печінки;

— повні перегородки — порто—портальні, порто—центральної, центро—центральної — відзначали в поодиноких спостереженнях.

В тканині печінки обстежених хворих в перипортальній зоні та центральних відділах часточок спостерігали вогнища східчастого некрозу, які утворювалися внаслідок поширення інфільтрату ворітних каналів за межі граничної пластинки з руйнуванням перипортальних гепатоцитів.

При вивченні гістологічних препаратів відзначали відсутність гепатоцитів в зонах, що прилягають до ворітних каналів, і заміщення лімфоїдноклітинним інфільтратом ділянок, на яких раніше були розташо-

вані некротизовані гепатоцити. В цьому інфільтраті виявляли окремі замуровані гепатоцити або їх невеликі групи.

У більшості спостережень відзначали потовщення ворітних каналів внаслідок інфільтрації лімфогістiocитарними елементами, проте, межа між паренхімою і строною збережена.

Інфільтрат, локалізований у ворітних каналах, складається з макрофагів, лімфоцитів, нейтрофілних гранулоцитів і поодиноких плазмоцитів. В запальному інфільтраті при ХГ помірної активності переважали фіброласти, в інфільтраті з ознаками мостоподібного некрозу — макрофаги.

Ступінь інфільтрації ворітних каналів від незначно вираженої до різко вираженої. Інколи виявляли скупчення лімфоїдних клітин у вигляді вузликів з реактивними центрами.

Під час дослідження виявлені адгезивні контакти лімфоцитів з гепатоцитами. Внаслідок такого контакту в гепатоцитах виникає порушення цілісності цитоплазматичної мембрани, вакуолізація цитоплазми, деструкція мітохондрій.

Стінка синусоїдних судин вистелена ендотеліоцитами витягнутої веретеноподібної форми з овальним гіперхромним ядром, яке виступає в просвіт судини. Ендотеліальні клітини не утворюють суцільної вистилки та щільно не прилягають одна до одної, між ними спостерігають щілини. Просвіт синусоїдних судин та навколосинусоїдний простір розширені, спостерігали порушення контактів між ендотеліоцитами та гепатоцитами.

В стінці синусоїдних судин між ендотеліальними клітинами виявляли поодинокі гіпертрофовані ЗР, великі, неправильної форми, з численними псевдоподіями, спрямованими в просвіт синусоїдної судини. В цитоплазмі ЗР спостерігали збільшення кількості і розмірів псевдоподій і фаголізосом.

У більшості активованих ЗР виявляли збільшені, з просвітленим матриксом мітохондрії. Підвищення активності ЗР супроводжувалось збільшенням кількості везикул гетерофаголізосом з залишками зруйнованих гепатоцитів та окремими часточками колагенових волокон. За тривалості ХГ понад 10 років кількість активованих ЗР значно збільшувалась. В зонах розташування цих клітин спостерігали збільшення білоксинтезуючих фіброластів, сполучної тканини, колагенових волокон.

У хворих за помірної активності ХГ та тривалості патологічного процесу понад 10 років в навколосинусоїдному просторі виявляли значну кількість активованих лімфоцитів і макрофагів.

Ядро з множинними інвагінаціями оболонки, що оточують ліпідні включення. Гетерохроматин конденсований вздовж нуклеолеми та у вигляді електроннощільних глибок в центрі ядра. Цитоплазма містить

велику кількість ліпідних включень округлої форми з гладенькою мембраною. Інколи ліпідні включення зливаються одне з одним. В місцях злиття мембрана руйнується, утворюється конгломерат, місцями без чітких меж між окремими включеннями. Синусоїдні судини в центральних і середніх відділах часточок нерівномірно розширені. Навколосинусоїдні простори значно розширені, в них збільшено кількість колагенових волокон, відзначено "капіляризацію" синусоїдних судин, формування суцільної базальної мембрани.

Розростання сполучної тканини спостерігали у ворітних каналах та паренхімі печінки. Пучки колагенових волокон відходили від ворітних каналів усередину часточки — перипортальний фіброз. Сполучнотканинні перегородки, що з'єднували ворітні канали один з одним або з центральними венами, не порушували архітектоніку часточок. В розширених міжклітинних просторах спостерігали велику кількість різноспрямованих пучків колагенових волокон. Поряд з цим, відзначали циліндричне розширення ворітних каналів, склерозування ворітних каналів з поширенням процесу за їх межі.

У ворітних каналах за даними електронномікроскопічних досліджень виявлені функціонально активні фіброласти веретеноподібної форми з світлим ядром. Цитоплазматичний матрикс фіброластів дещо просвітлений, мітохондрії набрякли, з частковою редукцією крист, кількість їх помірна. Цистерни зернистої ендоплазматичної сітки розширені, кількість вільних і зв'язаних з ендоплазматичною сіткою рибосом збільшена. Цистерни і пухирці комплексу Гольджі розширені. У ворітних каналах відзначене розростання сполучної тканини, переважно колагенових волокон. Місцями виявлено інфільтрацію сполучної тканини лімфоцитами і макрофагами.

За помірної активності ХГ тривалістю понад 10 років спостерігали фіброласти з високою проліферативною активністю. Ці клітини невеликі, овальної чи подовженої форми. Велике ядро овальної форми займало більшу частину об'єму клітини. В цитоплазмі містилися дрібні мітохондрії округлої форми з дещо ушкодженими кристами, слабо розвинені зерниста цитоплазматична сітка та пластинчастий комплекс. Характерними для білоксинтезуючих фіброластів є розширення цистерн, гіперплазія зернистої ендоплазматичної сітки, яка займала більшу частину об'єму цитоплазми, розвинений пластинчастий комплекс. Нерідко біля фіброластів формувалися тонкі колагенові філаменти та більш зрілі фібрили. У цих хворих спостерігали і активацію фіброластів, що супроводжувалось синтезом колагену, основної речовини, утворенням колагенових волокон.

В синусоїдних судинах і навколосинусоїдних просторах спостерігали залишки гепатоцитів, злуцені

мікрворсинки та клітини інфільтрату (лімфоцити, еозинофільні гранулоцити, плазмоцити). Лімфоцити розташовані не тільки в просвіті синусоїдних судин та навколосинусоїдних просторах, а і в міжклітинних просторах.

Спостерігали такі варіанти взаємовідношень лімфоцитів і гепатоцитів: поверхневий контакт, інвагінація, контакт з порушенням цілісності цитоплазматичної мембрани гепатоцита і руйнуванням його органел.

При порушенні контактів між гепатоцитами утворювалися широкі міжклітинні щілини, частина яких сполучалася з навколосинусоїдними просторами. В окремих ділянках спостерігали розрив клітинних мембран з виходом цитоплазматичних органел в міжклітинний простір.

При дослідженні гістологічних препаратів, забарвлених за Масоном, поміж гепатоцитами чітко видні проширені сполучної тканини яскраво синього забарвлення.

При цьому спостерігали гепатоцити різного розміру: поряд з звичайними виявляли гіпертрофовані. Ворітні канали розширені, в них виявлене розростання сполучної тканини синього забарвлення, в синусоїдних судинах містилися ЗР. Спостерігали порушення реологічних властивостей крові з адгезією еритроцитів до стінки капілярів. Виявляли поступовий перехід зрілого фібрину червоного забарвлення, розташованого між печінковими балками та в навколосинусоїдному просторі, до старого, забарвленого в яскраво синій колір, розташованій у ворітних каналах. В центрі часточок синусоїдні судини розширені, заповнені еритроцитами.

ВИСНОВКИ

1. При ХГ спостерігають зміни паренхіми і строми печінки. Характерними змінами є гетерогенність гепатоцитів, їх анізоцитоз та анізокорія, поєднання жирової та гідропічної дистрофії.

2. Відкладення сполучної тканини відбувається переважно в перипортальних зонах: перипортальний, перисинусоїдальний, перичелюлярний, мостовидний фіброз з можливою дезорганізацією структури часточок, лімфоїдні фолікули та ланцюги лімфоцитів розташовані переважно у ворітних каналах, відзначені гіперплазія клітин синусоїдних судин, ЗР, проліферація жовчних проточків.

3. Некротичні зміни спостерігають переважно в гепатоцитах, розташованих перипортально, у вигляді східчастого некрозу, де лімфоцитарний інфільтрат щільно прилягає до гепатоцитів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Benson L. S. Dupuytren's contracture / L. S. Benson, C. S. Williams, M. Kahle // J. Am. Acad. Orthop. Surg. — 1998. — Vol. 6, N 1. — P. 24 — 35.
2. Murrell G. A. The role of the fibroblast in Dupuytren's contracture / G. A. Murrell // Hand. Clin. — 1991. — Vol. 7, N 4. — P. 669 — 680.
3. Skoog T. The pathogenesis and etiology of Dupuytren's contracture / T. Skoog // Plast. Reconstr. Surg. — 1963. — Vol. 31, N 3. — P. 258 — 267.
4. Подрушняк Е. П. Контрактура Дюпюитрена как нейродистрофический синдром остеохондроза шейного отдела позвоночника / Е. П. Подрушняк, Л. В. Боровик // Ортопедия, травматология. — 1979. — № 4. — С. 32 — 34.
5. Михайлюк І. О. Фіброз печінки при хронічних гепатитах: Стан проблеми (огляд літератури) / І. О. Михайлюк, З. Я. Гурик, О. Г. Курик // Галиц. лік. вісн. — 2006. — № 2. — С. 119 — 125.
6. A prospective study linked both alcohol and tobacco to Dupuytren's disease / N. S. Godtfredsen, H. Lucht, E. Prescott [et al.] // J. Clin. Epidemiol. — 2004. — Vol. 57, N 8. — P. 858 — 863.
7. Murrell G. A. Aetiology of Dupuytren's contracture / G. A. Murrell, J. T. Hueston // Aust. N. Z. J. Surg. — 1990. — Vol. 60, N 4. — P. 247 — 252.
8. Котенко В. В. О патогенетических корреляциях контрактуры Дюпюитрена и синдрома Зудека / В. В. Котенко, В. А. Ланшаков, Ю. И. Готькин // Ортопедия, травматология. — 1983. — № 1. — С. 20 — 23.
9. Genetic aspect of Dupuytren's diseases / R. Bobinski, K. Olczyk, G. Wisowski, W. Janusz // Wiad. Lek. — 2004. — Vol. 57, N 1-2. — P. 59 — 62.
10. Логачев К. Д. К вопросу о происхождении дюпюитреновских контрактур / К. Д. Логачев // Тез. докл. науч. конф. Укр. НИИТО, посвящ. памяти М. И. Ситенко. — Х., 1955. — С. 41 — 41.

