

# МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ТКАНИНАХ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА КОНТРАКТУРУ ДЮПЮІТРЕНА З ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ

Н.І. Іскра<sup>1</sup>, К.М. Шатрова<sup>1</sup>, С.О. Гур'єв<sup>2</sup>, В.Ю. Кузьмін<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф МОЗ України», м. Київ

## РЕФЕРАТ

У роботі наведені результати морфологічного дослідження тканин печінки 98 хворих на контрактуру Дюпюїтрена з хронічним гепатитом та фіброзом печінки I, II та III ступеню. Усі хворі чоловічої статі, оперовані з приводу калькульозного холециститу. Тривалість патологічного процесу в печінці враховувалась наступним чином: до 5 років; від 5 до 10 років; більше 10 років.

**Ключові слова:** контрактура Дюпюїтрена, хронічний гепатит, морфологічні дослідження.

## ВСТУП

Сьогодні доволі поширеною є думка, що контрактура Дюпюїтрена – це хронічне захворювання організму, що обумовлене генетично та пов'язане з залученням у патологічний процес сполученої тканини [2, 6, 7, 9].

Поєднання контрактури Дюпюїтрена в 19% випадків з аналогічними патологічними змінами підошовного апоневрозу (хвороба Леддерхозе) та в 27% з індуративним затвердженням кавернозних тіл статевого члена (хвороба Пейроні) [1, 4, 5, 6, 10] стало підставою для пошуків загальної причини, що викликають ці захворювання.

Значна кількість фахівців, визначають контрактуру Дюпюїтрена, як стигму характерну для хворих на хронічний алкогольний гепатит [3, 8]. Показники частоти даного феномену є вагомим приводом для розгляду контрактури Дюпюїтрена у системній патології хронічних дифузних уражень печінки.

Метою дослідження є вивчення стану тканин печінки у хворих на контрактуру Дюпюїтрена з хронічним гепатитом ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати базуються на даних комплексного динамічного спостереження хворих (постраждалих та ліквідаторів аварії на ЧАЕС) на базі

клініки наукового центру радіаційної медицини НАМН України протягом 2000-2010рр. та КМКЛ ШМД. Структура захворюваності подана за статистичною міжнародною класифікацією хвороб дев'ятого перегляду (МКХ-9). У дослідженні використовувались карти динамічного спостереження та історії хвороби, які зберігаються у архіві Центру та лікарні.

Для реалізації мети нами було обстежено 98 хворих (чоловіки віком від 45-65 років з хронічним гепатитом) на контрактуру Дюпюїтрена (КД) I, II та III ступеню, які знаходились на лікуванні у стаціонарі НЦРМ АМН України та КМКЛ ШМД. Усі хворі оперовані з приводу калькульозного холециститу: 32 хворих з фіброзом печінки першого ступеню (F1); 38 хворих з фіброзом печінки другого ступеню (F2) та 28 хворих з фіброзом печінки третього ступеню (F3). Переважна кількість обстежених хворих (59,6%) мала незначну ступінь активності хронічного гепатиту (ХГ).

Біопсія печінки проводилась під час виконання лапароскопічної холецистектомії з приводу хронічного калькульозного холециститу спеціальною голкою-трепаном діаметром 16G (1,6мм), довжиною 150-200мм з ріжучим механізмом забору матеріалу. Під час біопсії такою голкою, ми отримували циліндричний стовпчик тканини діаметром 1,6мм та довжиною до 9мм, який містив не менше 4 часток та 3 портальних трактів. Парафінові зрізи фарбували за Масоном, гематоксилін-еозином за Giemsa, van Gieson, PAS або ШИК-реакцією.

## **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

При гістологічному дослідженні тканини печінки у хворих на КД з хронічним гепатитом відмічається гетерогенність гепатоцитів, жирова, зерниста, балонна та гідропічна дистрофії, сполучення дистрофій, локальні спалахи некрозів гепатоцитів, лімфоїдні фолікули і ланцюги лімфоцитів переважно в портальних трактах та централобулярно, порушення балочної будови, різке повнокров'я та поліморфізм гепатоцитів: вони набряклі, різних розмірів, ядра переважно нормохромні або гіпохромні (рис.1). В окремих

гепатоцитах ядра гіпертрофовані, зустрічаються деформовані, двоядерні та багатоядерні.

Також мала місце гіперплазія синусоїдальних клітин, клітин Купфера (КК), проліферація дуктул (рис.2).

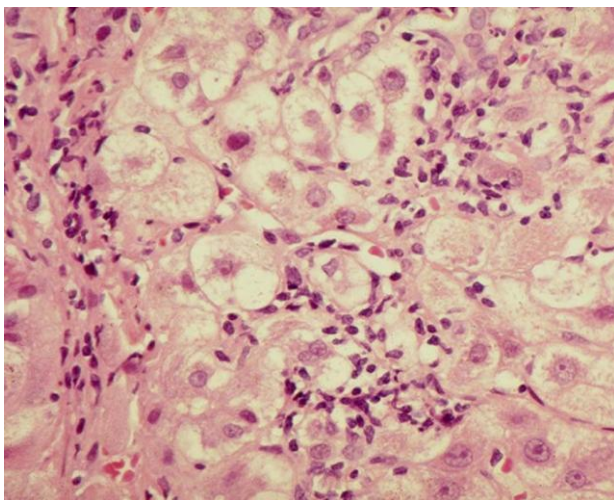


Рис.1. Дисконплексація печінкових часточок при хронічному персистуючому гепатиті. Забарвлення гематоксиліном і еозином x200. Чоловік, 45 р. Біопсія №272/00.

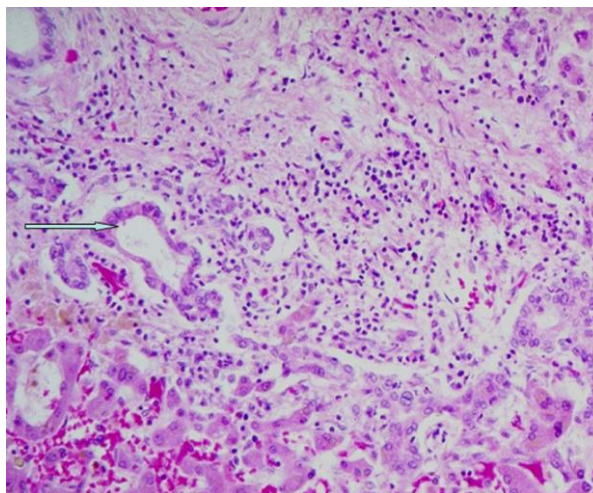


Рис.2. Морфологічні зміни гепатоцитів у хворого К. на КД з хронічним персистуючим гепатитом помірної гістологічної активності. Осередкова лімфоїдна інфільтрація та портальний фіброз. Виражена зерниста та гідро пічна дистрофія. Фарбування гематоксиліном – еозином, x100. Чоловік, 48 р. Біопсія №354/00.

Отримані результати довели, що у обстежених хворих переважає гідропічна та зерниста дистрофія гепатоцитів (рис.2). При цьому клітини печінки збільшені в об'ємі, в їх цитоплазмі виявляються неправильної форми вакуолі. Залишки слабоеозинофільної цитоплазми розташовуються навколо ядер або вздовж клітинних мембран, ядро переміщується на периферію клітини, в окремих гепатоцитах цитоплазма повністю заміщена однією вакуолею, ядра зморщені або лізовані.

Клітини печінки (де мала місце зерниста дистрофія) виглядали набухлими та мутними (мутне набухання). У цитоплазмі гепатоцитів спостерігалось збільшення вмісту білка та води (вода знаходиться у вигляді зерен), коагулятів, а також груба білкова зернистість.

У разі гідропічної дистрофії, клітинам було характерне світле набухання. Цитоплазма гепатоцитів виглядала оптично порожньою. У 18% випадків гідропічної дистрофії мала місце балонна дистрофія. Особливістю гепатоцитів у цих випадках було те, що оптично пуста цитоплазма не давала гістохімічних реакцій.

У хворих вікової групи 51-60 років значно частіше мала місце жирова дистрофія (рис.3). Характерною особливістю цього було накопичення в цитоплазмі гепатоцитів мілких крапель жиру, які потім зливались у більш крупні або у одну жирову вакуоль, що займала усю цитоплазму та зміщувала ядро на периферію клітини. Забарвлення гематоксилін еозином дало змогу спостерігати в клітинах печінки світлі, незабарвлені вакуолі (краплі) круглої або овальної форми (рис. 4).

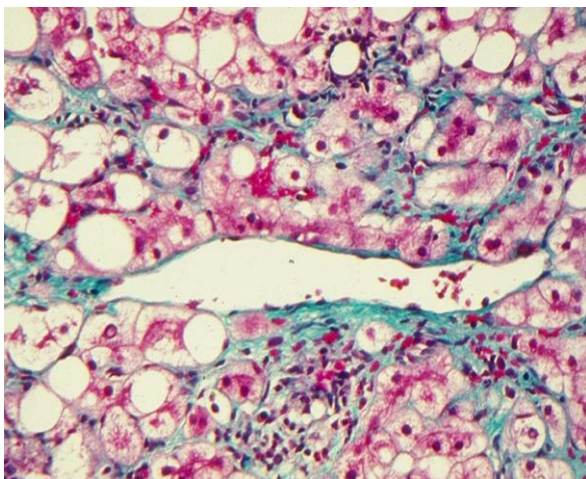


Рис.3 Жирова і гідропічна дистрофія гепатоцитів. Центролобулярний фіброз. Забарвлення за Масоном x200. Чоловік, 44 р. Біопсія №95/00.

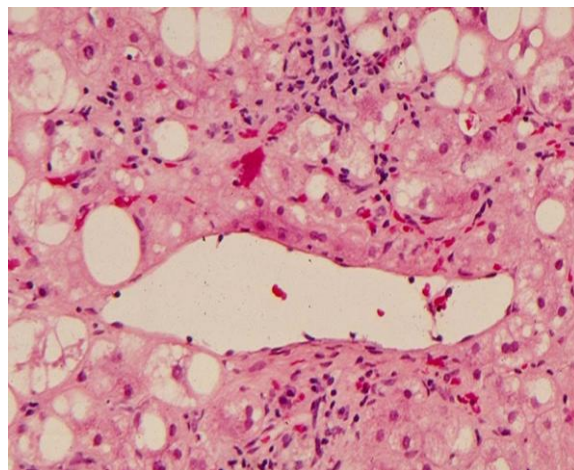


Рис.4. Вакуолізація ядра при хронічному гепатиті. Жирова дистрофія гепатоцитів. Центролобулярний фіброз. Фарбування гематоксиліном – еозином, x200. Чоловік, 44 р. Біопсія №95/00.

Некротичні зміни спостерігались переважно в тих гепатоцитах, які розташовуються перипортально у вигляді східчастих некрозів, де має місце дотик лімфомоноцитарного інфільтрату до гепатоцитів. В цих зонах спостерігалась зерниста дистрофія (майже до некрозу), анізоцитоз та анізокорія гепатоцитів з появою апоптотичних тілець та периферичною конденсацією хроматину у ядрі клітин. В ряді спостережень мале місце

охоплення лімфоцитарним інфільтратом групи гепатоцитів, що призводить, крім фібротичних змін, до локального некрозу гепатоцитів, формування розеток, а в деяких випадках – до диспластичних змін гепатоцитів.

У вогнищах дистрофічних змін печінки при світлооптичному дослідженні тканини печінки зустрічаються окремі гепатоцити збільшені в розмірах з блідоеозинофільною дрібнозернистою цитоплазмою, яка відокремлена від оболонки клітини світлим обідком та нагадує матове скло. При цьому ядра зберігають звичайні тинкторіальні властивості та структуру, але нерідко займають ексцентричне положення. При електронномікроскопічному дослідженні біоптатів печінки ці гепатоцити мають розширені цистерни гладкої ендоплазматичної сітки, зменшення розмірів каналців та об'єму гранулярної ендоплазматичної сітки із зменшенням кількості та розмірів рибосом; спостерігається атрофія пластинчатого комплексу Гольджі, а саме зменшення його розмірів з редукцією компонентів та втратою секреторних гранул та вакуолей.

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

Під час проведення дослідження виявляли окремі гепатоцити були зменшені в розмірах та мали вигляд чітко відмежованих округлих утворень із щільною гомогенною еозинофільною цитоплазмою, в якій ядро відсутнє або видно його залишки. Зустрічаються тільця Каунсільмена (гепатоцити в стані апоптозу) в печінкових балках або в просвіті синусоїдів, переважно навколо центральної вени. Найбільш виражений апоптоз гепатоцитів спостерігається при ХГ помірного ступеня активності.

Слід відзначити, що виявлені нами тільця Каунсільмена мали різні розміри, інтенсивно забарвлену еозином цитоплазму та відтиснене до периферії зморщене ядро з нерівними межами, що набувало форму

полулуння. Вони зустрічалися у всіх відділах дольки та їх здебільш оточували зірчасті ретикулоендотеліоцити.

В зоні перипортального фіброзу спостерігалась проліферація жовчних ходів.

Дослідженні нами препарати печінки мали також і відкладення колагену під потовщеною базальною мембраною відповідних жовчних протоків (дана картина спостерігалась при склерозуючому холангіті).

Поряд з дистрофічними змінами гепатоцитів виявлялись вогнища некрозів, розповсюдженість та локалізація яких залежала від ступеня активності та тривалості процесу.

Спостерігалось два види некрозів: по типу коагуляційного та колікваційного (про колікваційний некроз свідчить наявність по периферії гідропічних та балонних клітин).

При мікроскопічному дослідженні тканин печінки хворих з тривалістю ХГ від 5 до 10 та понад 10 років виявлено зміни, які можливо трактувати як наслідки моступодібні некрози.

Прогресування патологічних змін, яке спостерігалось при тривалості патологічного процесу у печінці понад 10 років призводило до з'єднання різних зон печінки за допомогою некротичних мостиків. В таких ділянках зона некрозу печінкової паренхіми розповсюджується від портальних трактів до центральних вен (портоцентральні моступодібні некрози) або від портальних трактів до сусідніх портальних трактів (портопортальні моступодібні некрози). Спостерігали також зміни які свідчили на користь моступодібного фіброзу - сполучнотканинні септи між судинами печінки:

- неповні септи сліпо закінчувались в дольці печінки;
- повні септи були порто-портальними, порто-центральними, центрально-центральними і спостерігались в поодиноких випадках.

При мікроскопічному дослідженні тканини печінки обстежених нами хворих в перипортальній зоні та в центральних відділах часточок спостерігаються східчасті некрози, які утворюються за рахунок поширення

інфільтрату портальних трактів за межі пограничної пластинки із руйнуванням перипортальних гепатоцитів.

Слід також відзначити, що при вивченні гістологічних препаратів виявлено відсутність гепатоцитів в зонах, які прилягають до портальних трактів і заміщення лімфоїдно-клітинним інфільтратом ділянок де раніше були некротизовані гепатоцити. В цьому інфільтраті спостерігаються замуровані окремі гепатоцити або їх невеликі групи.

В переважній більшості випадків спостерігається потовщення портальних трактів за рахунок інфільтрації лімфогістіоцитарними елементами, але межа між паренхімою і строною збережена.

Інфільтрат, локалізований в портальних трактах, складається із макрофагів, лімфоцитів, нейтрофільних лейкоцитів і поодиноких плазматичних клітин. В запальному інфільтраті при хронічному гепатиті з помірним ступенем активності переважали фібробласти а у інфільтраті з ознаками моступодібного некрозу переважали макрофаги.

Ступінь інфільтрації портальних трактів коливається від незначно вираженого до різко вираженого. Інколи виявляються лімфоїдні скупчення у вигляді вузликів з реактивними центрами.

При проведену дослідженні виявлені адгезивні контакти лімфоцитів з гепатоцитами. В результаті такого контакту в гепатоцитах виявляється порушення цілісності цитоплазматичної мембрани гепатоциту, вакуолізація цитоплазми, деструкція мітохондрій.

Стінка синусоїдів вистеляється ендотеліоцитами витягнутої веретеноподібної форми з овальним гіперхромним ядром, яке виступає в просвіт синусоїда. Ендотеліальні клітини не утворюють суцільної вистилки та щільно не прилягають одна до однієї, між ними спостерігаються щілини. Просвіт синусоїдів та перисинусоїдальний простір Діссе розширені, спостерігається порушення контактів між ендотеліоцитами та гепатоцитами.

В стінці синусоїдів між ендотеліальними клітинами спостерігаються поодинокі гіпертрофовані зірчасті ретикулоендотеліоцити або клітини

Купфера, які мають великі розміри, неправильну форму, чисельні псевдоподії, що направлені в просвіт синусоїда. В цитоплазмі клітин Купфера (КК) спостерігається збільшення числа і розмірів псевдоподій та фаголізосом.

Більшість активованих КК мали збільшені, з просвітленим матриксом, мітохондрії. Зростання активності КК супроводжувалось збільшенням кількості везикул гетерофаголізосом із залишками зруйнованих гепатоцитів та окремими частинками колагенових волокон. У разі тривалості ХГ понад 10 років кількість активованих КК значно збільшувалась. В зонах розташування цих клітин спостерігається збільшення білоксинтезуючих фібробластів, сполучної тканини, колагенових волокон.

У хворих з помірним ступенем активності ХГ та тривалістю патологічного процесу в печінці понад 10 років в перисинусоїдальному просторі мало місце значна кількість активованих лімфоцитів та макрофагів.

Ядро з множинними інвагінаціями ядерної оболонки, що огортають ліпідні включення. Гетерохроматин конденсується вздовж нуклеолеми та у вигляді електроннощільних глибок в центрі ядра. Цитоплазма містить велику кількість ліпідних включень округлої форми з гладкою мембраною. Інколи ліпідні включення зливаються між собою. В місцях злиття мембрана руйнується і утворюється конгломерат місцями без чітких меж між окремими включеннями Синусоїди в центральних та середніх відділах часточок нерівномірно розширені. Перисинусоїдні простори (простори Діссе) значно розширені, в них спостерігається збільшення кількості колагенових волокон, розвивається “капіляризація” синусоїдів, формування суцільної базальної мембрани.

Розростання сполучної тканини спостерігалось в порталних трактах та в паренхімі часточок гепатоцитів. Спостерігались пучки колагенових волокон, які відходили від порталних трактів всередину часточки – перипортальний фіброз. Сполучнотканинні септи, які з'єднували порталні тракти між собою або з центральними венами архітекtonіки часточок не



порушували. В розширених міжклітинних просторах спостерігали велику кількість різноспрямованих пучків колагенових волокон. Поряд з цим спостерігалось циліндричне розширення порталних полів. Склерозування порталних трактів з поширенням процесу за межі.

В порталних трактах електронномікроскопічно виявлено функціонально активні фібробласти веретеноподібної форми із світлим ядром. Цитоплазматичний матрикс фібробластів дещо просвітлений; мітохондрії набрякли з частковою редукцією крист, кількість їх помірна. Цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки розширені, кількість вільних та зв'язаних з ендоплазматичною сіткою рибосом збільшена. Цистерни та пухирці комплексу Гольджі розширені. В порталних трактах спостерігається розростання сполучної тканини переважно за рахунок колагенових волокон. Місцями виявляється інфільтрація лімфоцитами та макрофагами сполучної тканини.

У випадках, коли збереження помірного ступеня активності ХГ понад 10 років спостерігали фібробласти з високою проліферативною активністю. Ці клітини невеликих розмірів, овальної чи подовженої форми. Велике ядро овальної форми займало більшу частину об'єму клітини. В цитоплазмі визначаються дрібні мітохондрії округлої форми, з малоушкодженими кристами, слабо розвинена гранулярна цитоплазматична сітка та пластинчатий комплекс. Характерними для білоксинтезуючих фібробластів є наявність розширених цистерн, гіперплазія гранулярної цитоплазматичної сітки, яка займала більшу частину об'єму цитоплазми, розвинений пластинчатий комплекс. Нерідко біля фібробластів відмічається формування тонких колагенових філаментів та більш зрілих фібрил. Слід відзначити, що спостерігали і випадки активації фібробластів у цих хворих. Активація цих клітин супроводжувались синтезом колагену, сполучнотканинної речовини, утворенням колагенових волокон.

В синусоїдах та перисинусоїдних просторах спостерігаються залишки гепатоцитів, злуцені мікрворсинки та клітини інфільтрату (лімфоцити,

еозинофіли, плазматичні клітини). Лімфоцити розташовувались не тільки в просвіті синусоїдів та просторах Діссе, але і в міжклітинних просторах.

Спостерігаються наступні варіанти взаємовідношень лімфоцитів та гепатоцитів: поверхневий контакт, інвагінація, контакт з порушенням цілісності цитоплазматичної мембрани гепатоциту та руйнуванням його органел.

Має місце порушення контактів між гепатоцитами з утворенням широких міжклітинних щілин, частина з яких сполучається з перисинусоїдним простором Діссе. В окремих місцях видно розрив клітинних мембран з виходом цитоплазматичних органел в міжклітинний простір.

При дослідженні гістологічних препаратів зафарбованих методикою за Масоном поміж гепатоцитами чітко видно прошарки сполучної тканини яскраво синього кольору.

При цьому спостерігаються гепатоцити різних розмірів: поряд з гепатоцитами звичайних розмірів зустрічаються гіпертрофовані. Портальні тракти розширені, в них виявляється розростання сполучної тканини синього кольору, в синусоїдах видно клітини Купфера. Спостерігається порушення реологічних властивостей крові з адгезією еритроцитів до стінки капілярів. Виявляється поступовий перехід зрілого фібрину червоного кольору, якій розташовується між печінковими балками та в перисинусоїдальному просторі, до старого, якій забарвлений в яскраво синій колір та розташований в портальних трактах. В центрі часточок синусоїди розширені та заповнені еритроцитами.

## **ВИСНОВКИ**

1. Підсумки результатів дослідження довели, що при хронічному гепатиті спостерігаються структурні зміни паренхіми та строми печінки. Характерними серед виявлених змін є гетерогенність гепатоцитів, їх анізоцитоз та анізокорія, сполучення жирової і гідропічної дистрофії.

2. З отриманих даних видно, що відкладення сполучної тканини має місце переважно в перипортальних зонах: перипортальні, перисинусоїдальні, перицелюлярні, моступодібні фібрози із можливою дезорганізацією структури часточок, лімфоїдні фолікули та ланцюги лімфоцитів переважно в портальних трактах, гіперплазія синусоїдальних клітин, клітин Купфера, проліферація дуктул.

3. Некротичні зміни спостерігаються переважно в гепатоцитах, які розташовуються перипортально у вигляді східчастих некрозів, де має місце дотик лімфоцитарного інфільтрату до гепатоцитів.

## ЛІТЕРАТУРА

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

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ТКАНЯХ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ КОНТРАКТУРОЙ ДЮПЮИТРЕНА С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ

Н.И. Искра<sup>1</sup>, К.М. Шатрова<sup>1</sup>, С.Е. Гурьев<sup>2</sup>, В.Ю. Кузьмин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика

<sup>2</sup>Украинский научно-практический центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф

## **РЕФЕРАТ**

В работе представлены результаты морфологического исследования тканей печени 98 больных контрактурой Дюпюитрена с хроническим гепатитом и фиброзом печени I, II и III степени. Все больные мужского пола, оперированные по поводу калькулезного холецистита. Длительность патологического процесса в печени учитывалась следующим образом: до 5 лет; от 5 до 10 лет; больше 10 лет.

**Ключевые слова:** контрактура Дюпюитрена, хронический гепатит, морфологические исследования.

## **MORPHOLOGIC ALTERATION IN LIVERS TISSUE IN PATIENS WITH OPERATIVE DUPUYTREN'S CONTRACTURE AND CHRONIC HEPATITIS**

**N.I. Iskra, K.M. Shatrova, S.E. Guryev, V.Y. Kuzmin**

<sup>1</sup>National Medical Academy of Postgraduate Education by P.L. Shupik

<sup>2</sup>Ukrainian scientific practical centre of urgent medical aid and catastrophe medicine

### **SUMMARY**

In representation of the results of the morphological study of the liver tissue of patients with Dupuytren's contracture 98 with chronic hepatitis and liver fibrosis I, II third degree. All patients were male, operated for kalkuloznogo cholecystitis. The duration of the pathological-trial in liver accounted for as follows: up to 5 years, 5 to 10 years, more than 10 years.

**Key words:** Dupuytren's contracture, chronic hepatitis, morphologic research.