



Н.А. Рыкало, І.І. Незгода

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Патоморфологічні зміни в печінці при вірусному гепатиті у дітей першого року життя

Ключові слова

Вірусні гепатити, діти першого року життя, патоморфологія.

Проблема вірусних гепатитів (ВГ) привертає увагу дослідників усього світу, оскільки повністю вивчені питання, що стосуються патогенезу, морфогенезу та фіброгенезу при вірусному гепатиті В (ВГ-В) та С (ВГ-С), особливо хронічних форм [9, 12, 14].

Інфікування дітей першого року життя вірусом гепатиту В або С головним чином відбувається перинатально, рідше — внаслідок переливання крові чи її компонентів у період новонародження [1]. У 38–90 % із них розвивається первиннохронічний ВГ з прогресивним перебігом, високою загрозою розвитку цирозу печінки і/або гепатоцелюлярної карциноми, незалежно від клінічних виявів хвороби в перші місяці життя [1, 6, 10]. Вважається, що інфіковані таким чином діти до 20-річного віку помирають від цирозу печінки чи гепатоцелюлярної карциноми [13].

Використовуючи біопсійний метод дослідження із застосуванням рангових систем об'єктивізації показників типу систем METAVIR із визначенням сумарного об'єму пошкодження органа, науковці досягли значних успіхів у вивченні латентних форм ВГ. Встановлення індексів гістологічної активності, фіброгенезу, стеатозу дало змогу виявити низку морфологічних критеріїв диференціальної діагностики хронічних ВГ-В та ВГ-С, у тому числі й у дітей [5, 8, 11, 12]. Але навіть біопсійне дослідження печінки не дає абсолютної впевненості в діагнозі через нерівномірність патологічних процесів у органі [4]. А якщо врахувати, що цей метод дослідження в педіатричній практиці використовують досить обмежено [3], а у дітей раннього віку взагалі не засто-

совують, то вивчення патоморфологічних особливостей ВГ у дітей, померлих від згаданої патології у віці до року, є актуальним.

Мета дослідження — вивчення морфологічних змін у печінці дітей першого року життя, які померли внаслідок ВГ.

Матеріали та методи дослідження

Для наукового дослідження брали секційний матеріал (некропсії) 8 померлих протягом 1999–2007 рр. дітей у Вінницькій області з діагнозами «вірусний гепатит» та «фетальний гепатит».

Серед померлих осіб чоловічої статі було 6 (75,0 %), жіночої — 2 (25,0 %). За віком хворих розподілено так: новонароджені (до 30 діб) — 2 особи (25,0 %), віком 1–3 міс — 4 дітей (50,0 %), 4–6 міс — 1 (12,5 %), від 7 міс до року — 1 особа (12,5 %). Серед померлих переважали мешканці сільської місцевості (75,0 %).

Клінічний діагноз ВГ-В прижиттєво підтверджено у 2 дітей (25,0 %) віком 2 та 3,5 міс за допомогою виявлення специфічних маркерів методом імуноферментного аналізу (HbsAg, HBeAg та anti-HBc IgM). У решти дітей (75,0 %) дослідження на маркери ВГ не проводили, найчастіше через короткочасне перебування у стаціонарі.

Розподіл за патологоанатомічним діагнозом був таким: ВГ-В встановлено у 2 дітей (25,0 %), фетальний ВГ з неуточненим збудником (виключена цитомегаловірусна, герпетична та токсоплазмозна етіологія) — у 4 (50,0 %). Слід зазначити, що одна дитина із фетальним гепатитом неуточною етіологією, яка померла в перинатальний період, народжена «HbsAg-позитивною»

жінкою. Хронічний ВГ неуточної етіології діагностовано у 2 дітей (25,0 %).

Секційний матеріал фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну. Шматочки фіксованої тканини печінки проводили через батарею спиртів та заключали в парафін за загальноприйнятою методикою. Зрізи тканин виконували на санному мікромомі й фарбували гематоксиліном та еозином і за ван Гізоном.

Результати та їхнє обговорення

Як відомо, у дітей до 3 років структура печінки дещо відрізняється від печінки дорослих, насамперед недовершеністю часточкової будови: ніжністю сполучнотканинних шляхів та браком чітких меж між часточками [1, 2, 7].

У процесі наукового морфологічного дослідження нами встановлено, що, попри невелику тривалість захворювання, в печінці дітей раннього віку розвиваються досить глибокі морфологічні зміни, які полягають у розвитку особливо виразного набряку строми, який спричиняє дезінтеграцію часточок, а також порушує балкову орієнтацію гепатоцитів. Гістологічно виявляється, що синусоїди та перисинусоїдальні простори значно розширені набряковою рідиною, яка місцями виявляє реакцію метахромазії. Гепатоцити мають різну величину (анізоцитоз), різні за розміром і формою ядра (анізонуклеоз) (рис. 1). Цитоплазма одних гепатоцитів зернисто-глибчаста, інтенсивно еозинофільна, інших — вакуолізована, бліда, із зернами жовто-коричневого кольору, які ми кваліфікували як ознаки внутрішньоклітинного білірубіностазу. В деяких клітинах паренхіми ядер не було.

На тлі набряку спостерігалися вогнищева гіпертрофія та гіперплазія зірчастих ретикулоендотеліоцитів (клітин Купфера) (рис. 2). Траплялися невеликі гнізда клітин паренхіми, які мали не кубічну, а спотворено-витягнуту гострокінцеву або неправильну зірчасту будову з пікнотичними, без чітких контурів каріолеми, ядрами, які іноді були фрагментовані (рис. 3). Вказані зміни ми оцінювали як гніздовий апоптоз гепатоцитів, чим, можливо, згаданий процес у дітей відрізняється від процесу у дорослих, оскільки у них апоптоз має розсіяний, мозаїчний характер [8].

У 2 дітей віком до 3,5 міс, у яких прижиттєво було підтверджено ВГ-В, гістологічно виявляли гігантклітинний гепатит, що підтверджено й даними літератури [2, 4]. Гепатоцити при цьому гепатиті відокремлені і не утворюють балок. За розміром вони у кілька разів переважають нормальні гепатоцити, мають неправильну форму, іноді нагадують багатоядерні синцитіальні клітини. На тлі таких змін зустрічаються великі, без

чітких меж, осередки внутрішньочасточкового некрозу (рис. 4). Серед живих клітин та в ділянці некрозу визначаються численні округлі структури різних розмірів зі значно конденсованою

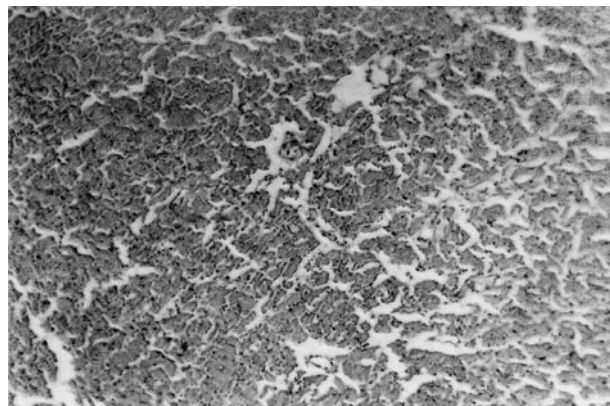


Рис. 1. Анізоцитоз гепатоцитів на тлі особливо виразного набряку строми печінки, часточкова будова якої означена недосконало. Фетальний вірусний гепатит неуточної етіології. Вік дитини — 22 доби. Забарвлення гематоксиліном і еозином. 36. 100

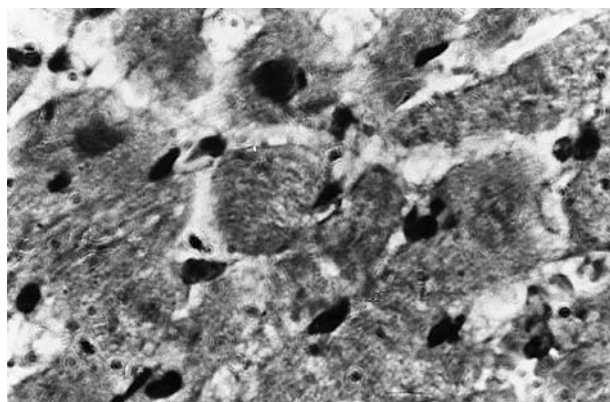


Рис. 2. Набухання та збільшення кількості клітин Купфера на тлі набряку строми та білкової дистрофії гепатоцитів. Фетальний вірусний гепатит В. Вік дитини — 2 міс. Забарвлення гематоксиліном і еозином. 36. 400

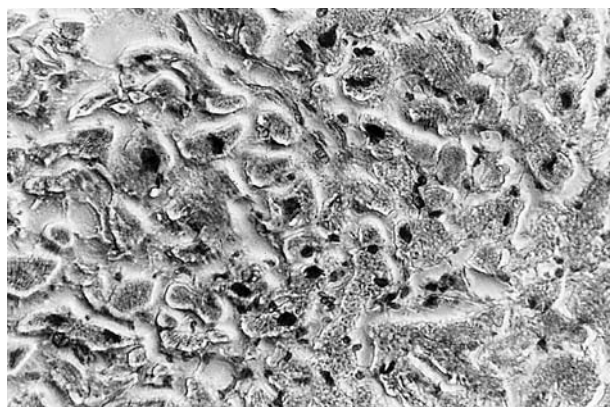


Рис. 3. Скупчення роз'єднаних набряковою рідиною гігантських гепатоцитів з ознаками апоптозу. Фетальний вірусний гепатит В. Вік дитини — 2 міс. Забарвлення гематоксиліном і еозином. 36. 400



Рис. 4. Внутрішньочасточковий вогнищевий некроз гепатоцитів без чіткої межі при гігантоклітинному ВГ-В
Вірусний гепатит В. Вік дитини — 3,5 міс.
Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. 400

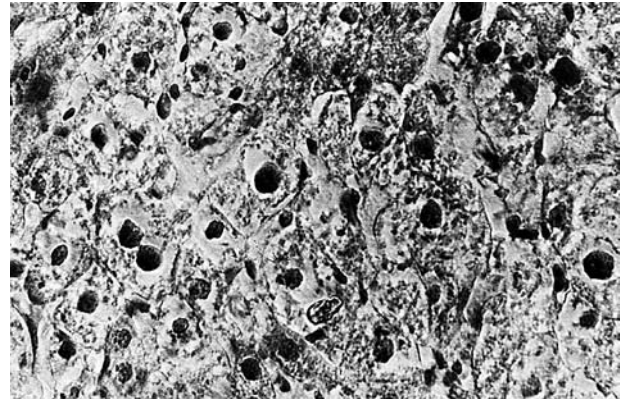


Рис. 5. Численні тільця Каунсильмена різних розмірів (ефекторна фаза та фаза деградації апоптозу) на тлі коліквацийного некрозу гепатоцитів
Вірусний гепатит В. Вік дитини — 3,5 міс.
Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. 400

еозинофільною цитоплазмою та пікнотично-деформованим або фрагментованим ядром. Навколо цитоплазматичної мембрани визначається просвітлений ободок. Ці утворення нами кваліфіковано як тільця Каунсильмена на різних етапах розвитку, переважно в ефекторній фазі та з ознаками деградації [8]. Кілінгу навколо них не спостерігалось (рис. 5).

Характерною для померлих дітей в ранньому віці була «інтерфейсна активність», тобто перипортальні східчасті некрози. Найпомітнішими вони були у тих випадках, коли часточкова будова паренхіми була сформована і міжчасточкова сполучна тканина добре означена. Крайова пластинка нечітка і пронизана імунокомпетентними клітинами: великими лімфоцитами, макрофагами, плазматичними клітинами, фіброblastами, які без чіткої межі проникали вглибину часточок. По периферії часточок спостерігалися колапс стромы і формування колагенових волокон. У просвіті синусоїдів зустрічалися скупчення лімфоцитів у вигляді ланцюжків. Типовими були капіляризація синусоїдів та перекалібровка їх у судини більшого діаметра (рис. 6).

На тлі поширеної гідропічної дистрофії, яка іноді поєднувалася із помірною жирковою дистрофією, а також перипортальних некрозів спостерігалися різні за характером та глибиною пошкодження міжчасточкових жовчних протоків. Місцями вони виявлялися фібриноїдним некрозом стінки з виразним набуханням холангіогенного епітелію, клітини якого злущувалися й спричиняли звуження просвіту та розвиток холестазу. Навколо змінених жовчних протоків визначалися запальна інфільтрація і кілінг дистрофічно та некротично змінених гепатоцитів (рис. 7). Вказані зміни супроводжувалися розширенням портальних шляхів за рахунок збільшення колагенових волокон та проліферації

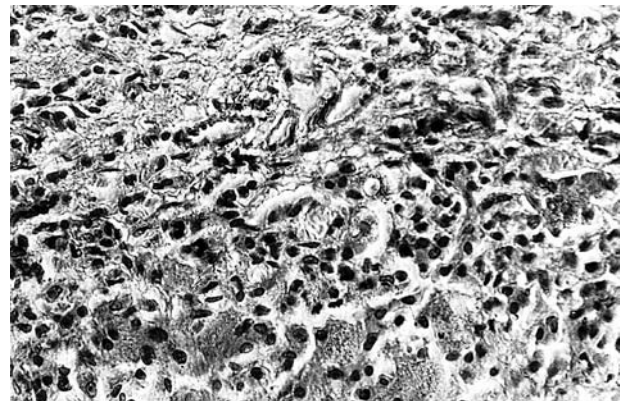


Рис. 6. Кілінг гепатоцитів у ділянці перипортального (східчастого) некрозу з повною втратою крайової пластинки і поширенням запальної інфільтрації на внутрішню частину часточки
Хронічний вірусний гепатит неуточненої етіології.
Вік дитини — 7 міс. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. 400

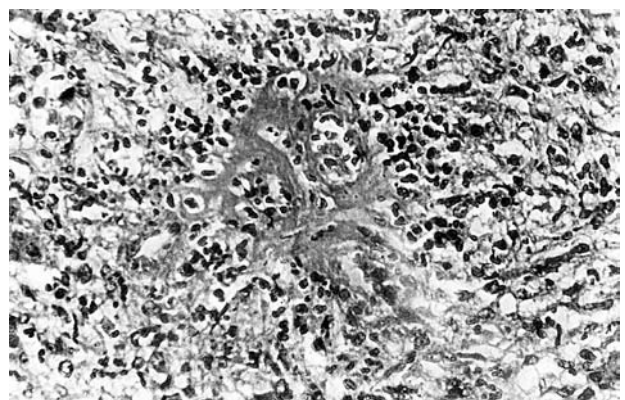


Рис. 7. Фібриноїдний некроз стінки міжчасточкових жовчних протоків, просвіт яких значно звужений через надмірне набухання та десквамацію епітеліоцитів, необмежена інфільтрація лімфоцитами, макрофагами, плазмоцитами та фіброblastами некротизованої паренхіми
Хронічний вірусний гепатит неуточненої етіології.
Вік дитини — 7 міс. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. 400

дрібних дуктул, які за будовою та локалізацією нагадують жовчні протоки Геринга (рис. 8). Складається враження, що саме вони є тими камбіальними елементами, з яких починається регенерація жовчних протоків у портальних шляхах.

Паралельно із проліферацією жовчних проток у портальних шляхах усередині часточок також трапляється проліферація дрібних холангіол (рис. 9). Це відбувається на тлі набряку, геморагічних екстравазатів, інтенсивної проліферації зірчастих ретикулоендотеліоцитів Купфера та активного фіброгенезу, що підтверджує високу активність ВГ. Коли склероз портальних шляхів значний і спричинює облітерацію септальних і міжчасточкових жовчних протоків, у перипортальних зонах відбувається компенсаторна проліферація численних дуктул без просвіту, побудованих з кубічного епітелію з овальними, горизонтально орієнтованими ядрами. На наш погляд, такий епітелій неспроможний виконувати основну

функцію — продукувати жовч і створює умови для розвитку гепатоцелюлярної карциноми.

Для гігантоклітинного ВГ характерним є розвиток перичелюлярного фіброзу. Деформовані великих розмірів або атрофовані гепатоцити з конденсованою цитоплазмою та кількома ядрами, які відрізняються від нормальних маргінальним розташуванням хроматину і просвітленим центром («пісочними ядрами»), роз'єднані широкими прошарками позаклітинного ущільненого матриксу, в якому визначаються множинні, хаотично розташовані фібрили колагену (рис. 10), фіброblastи та тільця Каунсильмена на різних стадіях розвитку.

У окремих випадках у померлих дітей віком до року виявляли особливо виразний клінінг гепатоцитів дифузного характеру, який спостерігався як у центрі часточок, так і перипортально (рис. 11). Така значна мобілізація імунокомпетентних клітин (лімфоцитів, макрофагів, фіброblastів), безумовно, є ознакою високого ступеня активності ВГ

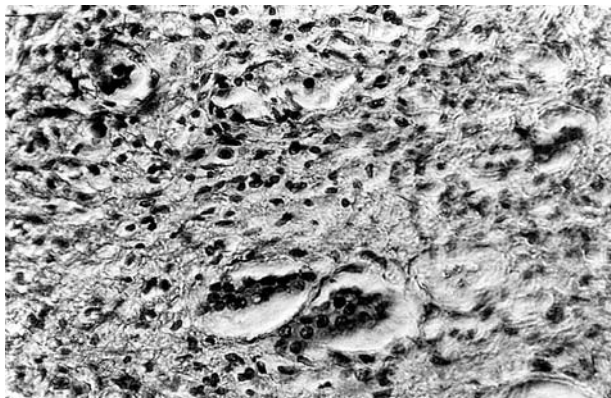


Рис. 8. Проліферація дуктул Геринга в ділянці перипортального некрозу. Фетальний вірусний гепатит неуточної етіології. Вік дитини — 3 міс. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. 400

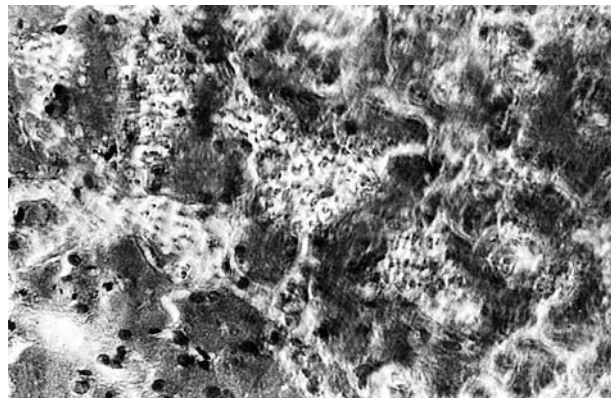


Рис. 9. Проліферація внутрішньочасточкових холангіол на тлі набряку та геморагічних екстравазатів, а також «матово-склоподібної» дистрофії гепатоцитів. Вірусний гепатит В. Вік дитини — 3,5 міс. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. 400

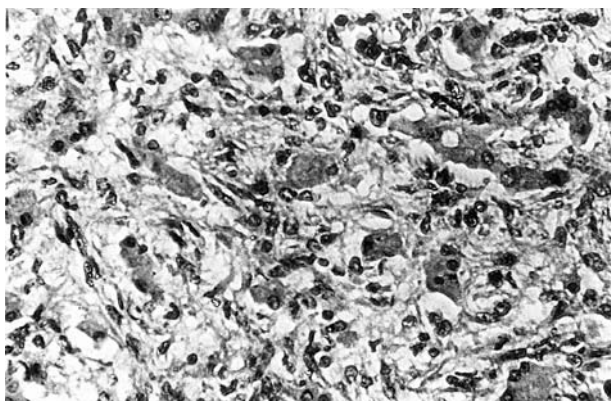


Рис. 10. Перичелюлярний фіброз навколо деформованих гепатоцитів з ознаками гіпер- та атрофії. Вірусний гепатит В. Вік дитини — 3,5 міс. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. 400

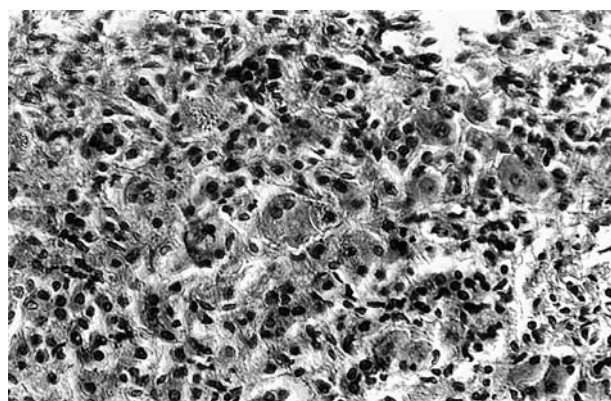


Рис. 11. Внутрішньочасточковий дифузний клінінг з ознаками периполізу та емпериполізу гепатоцитів. У цитоплазмі окремих клітин визначаються зерна гемосидерину. Фетальний вірусний гепатит неуточної етіології. Вік дитини — 2 міс. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. 400

і прогредієнтності захворювання. Сателітоз великої кількості ефекторних клітин передбачає цитоліз гепатоцитів з наступним активним фіброгенозом. Іноді клінінг має вогнищевий характер, коли всередині часточок навколо гепатоцитів з «пісочними ядрами» або з ознаками апоптозу мобілізуються у великій кількості лімфоцити та інші імункомпетентні клітини, з тенденцією до створення округлих інфільтратів без чітких меж, подібних до лімфоїдних фолікулів (рис. 12). Вказані ознаки клінінгу та фіброгенезу свідчать про ранню хронізацію ВГ у дітей віком до року. Отримані результати узгоджуються із літературними даними, які вказують на досить поширений розвиток первиннохронічного ВГ з прогредієнтним перебігом у дітей, інфікованих вертикальним шляхом [1, 6, 10, 13].

Висновки

Вірусні гепатити у дітей першого року життя мають низку патоморфологічних особливостей:

- розвиток гігантклітинного гепатиту, морфогенез якого нез'ясований;
- наявність поширених та глибоких некротичних і дистрофічних змін, які супроводжуються особливо значною активізацією патогенно індукованого апоптозу;
- мобілізація імункомпетентних клітин з розвитком дифузного або крупновогнищевого клінінгу гепатоцитів та активізацією фіброгенезу.

Список літератури

1. Андрейчин М.А., Рандюк Ю.А. Перинатальное инфицирование вирусом гепатита В и С: патоморфологические механизмы и морфофункциональное состояние плаценты // *Международ. мед. журн.*— 2005.— № 1.— С. 103—106.
2. Вирусные гепатиты от А до ТТV у детей / В.Ф. Учайкин, Н.И. Нисевич, Т.В. Чередниченко.— М.: Новая Волна, 2003.— 432 с.
3. Дворяковская Г.М., Якушенко С.М., Дворяковский И.В. и др. Сравнительный анализ ультразвукового и морфологического исследований печени при хронических гепатитах у детей // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.*— 2005.— № 1.— С. 39—47.
4. Комарова Д.В., Цинзерлинг В.А. Морфологическая диагностика инфекционных заболеваний печени. Практическое руководство.— СПб: Сотис, 1999.— 243 с.
5. 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.
6. Московская И.А., Григорьева Е.А., Холодняк Г.Е., Алешин И.К. Вирусные гепатиты у детей первого года жизни // *Эпидемиология и инфекционные болезни.*— 2003.— № 1.— С. 32—34.
7. Серов В.В., Лапинш К. Морфологическая диагностика заболеваний печени.— М.: Медицина, 1989.— 336 с.

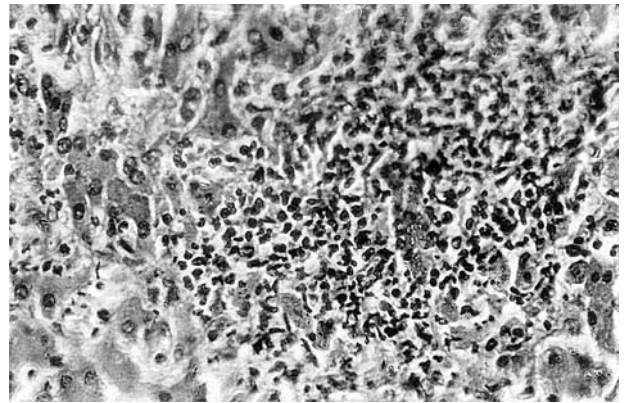


Рис. 12. Велике вогнище клінінгу гепатоцитів, які мають просвітлені «пісочні ядра»
Фетальний вірусний гепатит В. Вік дитини — 2 міс.
Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. 400

У померлих дітей віком до року ВГ характеризуються особливо високою активністю, на тлі якої рано з'являються ознаки хронізації запального процесу.

Перспективи подальших розвідок

Актуальними є дослідження клініко-патогенетичних та морфологічних виявів вірусних гепатитів у дітей різного віку, особливо за тяжкого перебігу із летальним наслідком, а також розроблення морфологічних критеріїв згаданої патології для удосконалення діагностики та лікувальної тактики цієї хвороби у дітей.

8. Туманский В.А., Шебеко Ю.А. Патогенно индуцированный апоптоз гепатоцитов при хроническом вирусном гепатите: молекулярные механизмы и микроскопическая диагностика // *Патология.*— 2008.— Т. 5, № 3.— С. 29—33.
9. Туманский В.А., Шишкин М.А., Шебеко Ю.А. и др. Тяжелый фиброз печени: особенности морфогенеза, биопсийной диагностики и клинических проявлений // *Світ медицини та біології.*— 2008.— № 2.— С. 102—104.
10. Учайкин В.Ф., Чуелов С.Б. Вирусные гепатиты у детей: от прошлого к настоящему // *Детские инфекции.*— 2006.— № 4.— С. 4—6
11. Филимонов П.Н., Гаврилова Н.И., Ольховикова Е.А. и др. Сравнительная морфология хронического сочетанного вирусного гепатита В+С и моногепатитов В и С у детей // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*— 2001.— № 2.— С. 54—61.
12. Цыркунов В.М., Матиевская Н.В., Прокопчик Н.И. Сравнительная оценка морфологических показателей при верификации диагноза хронических гепатитов В и С // *Мир вирусных гепатитов.*— 2002.— № 10.— С. 28—32.
13. Шехтман М.М. Острые вирусные гепатиты: перинатальные исходы // *Акушерство и гинекология.*— 2000.— № 4.— С. 3—6.
14. Bataller R., Brenner D.A. Fibrosis hepatic // *J. Clin. Invest.*— 2005.— Vol. 115, N 2.— P 1—19.

Н.А. Рыкало, И.И. Незгода

Патоморфологические изменения в печени при вирусном гепатите у детей первого года жизни

В статье представлены особенности патоморфологических изменений печени при летальных случаях вирусных гепатитов у детей первого года жизни. В данной возрастной группе в некоторых случаях развивается гигантоклеточный гепатит, преобладают глубокие некротические и дистрофические изменения в печени с активизацией патогенно индуцированного апоптоза, характерна ранняя хронизация воспалительного процесса с развитием значительного киллинга и фиброгенеза.

N.A. Rikalo, I.I. Nezgoda

Pathomorphological changes in the liver at viral hepatitis in infants of the first year of life

The article presents the peculiarities of pathomorphological changes of liver at the lethal cases of viral hepatitis in infants of the first year of life. In some cases in patients of this age group the giant cell hepatitis develops, and the deep necrotic and dystrophic changes prevail in the liver with activation of pathogenically induced apoptosis. The typical course is early chronization of the inflammatory process with the progression of considerable killing and fibrogenesis.

Контактна інформація

Рикало Надія Анатоліївна, к. мед. н., в. о. доцента кафедри патофізіології
21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, ВНМУ ім. М.І. Пирогова
E-mail: rikalo77@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 13 січня 2009 р.