

УДК 616.36-002.2:616-018

ГИСТИОСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ И ПРОЯВЛЕНИЯ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИИ

¹Борзунов В.М., ¹Кузнецов П.Л., ¹Веревищников В.К., ²Крохина Н.Б., ¹Русляков Д.В.

¹ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Минздрава России», Екатеринбург, e-mail: kupal@mail.ru;

²Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург

В развитии морфологических изменений печени при течении вирусного гепатита С основная роль отводится фиброгенезу. Впервые показана взаимосвязь морфологических изменений печени и показателей синдрома эндогенной интоксикации при HCV-инфекции. На основании результатов исследования биоптатов печени 95 пациентов с хронической HCV-инфекцией определены характерные изменения: у больных с прогрессирующим течением без этиотропной терапии выявлено нарастание диффузной лимфоцитарной инфильтрации и количества телец Каунсильмена, расширение портальных трактов, пролиферация желчных протоков, увеличение количества порто-портальных септ с инфильтрацией, ступенчатых некрозов, гидропической и жировой дистрофии гепатоцитов, увеличение ИГА и ГИС. У пациентов, получавших комбинированную противовирусную терапию, по прошествии курса лечения отмечалось снижение диффузной инфильтрации лимфоцитами, уменьшение порто-портальных септ с инфильтрацией, уменьшение расширения портальных трактов, снижение жировой дистрофии гепатоцитов, а также сохранение ИГА и ГИС в стабильных параметрах. Показатели синдрома эндогенной интоксикации имеют прямую взаимосвязь с процессом фиброгенеза при HCV-инфекции.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, эндогенная интоксикация, морфология печени

HISTOLOGICAL AND STRUCTURAL CHANGES IN THE LIVER AND THE SYNDROME OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN CHRONIC HCV-INFECTION

¹Borzunov V.M., ¹Kuznetsov P.L., ¹Verevshnikov V.K., ²Krorhina N.B., ¹Ruslyakov D.V.

¹Ural State Medical Academy, Ekaterinburg, e-mail: kupal@mail.ru;

²Institute of immunology and physiology UB RAS, Ekaterinburg

In the development of morphological changes of the liver with hepatitis C for the principal role to fibrogenesis. For the first time shows the relationship of the morphological changes of the liver and indices of endogenous intoxication in HCV-infection. Based on the results of the liver biopsy specimens of 95 patients with chronic HCV-infection, the characteristic changes: patients with progressive no causal treatment showed an increase of diffuse lymphocytic infiltration and the number of cells Kaunsilmena, expansion of portal tracts, bile duct proliferation, increasing the number of porto-portal septa with infiltration, step necrosis, hydropic and fatty degeneration of hepatocytes, increased IGA and GIS. In patients treated with combination antiviral therapy after treatment, a decrease of diffuse infiltration of lymphocytes, reduced port-portal septa with infiltration, reducing the expansion of portal tracts, reducing fatty hepatocytes, as well as conservation and GIS IGA in stable settings. Indicators of endogenous intoxication have a direct relationship with the process of fibrogenesis in HCV infection.

Keywords: hepatitis C, endogenous intoxication, the morphology of the liver

Распространённость хронической HCV-инфекции в России составляет 1–3% взрослого населения. Из лиц, заразившихся вирусом гепатита С, у 15% происходит самопроизвольное излечение, а у 80–85% наблюдается развитие хронического вирусного гепатита С (ХВГС). Цирроз печени формируется у 10–20% больных ХВГС в течение 20–30 лет; у 1–5% развивается гепатоцеллюлярная карцинома [7].

Эволюция фиброза при вирусных гепатитах представляется как первичный фиброз портальных трактов с последующим распространением по направлению к центральной вене и соседним портальным трактам с образованием порто-портальных и порто-центральных септ [2]. Клетками, непосредственно задействованными в процессе фиброобразования, являются гепато-

циты, клетки Купфера, синусоидальные эндотелиоциты, звездчатые клетки печени [3]. На предрасположенность к активному фиброгенезу и быстрому прогрессированию заболевания влияют такие особенности генной регуляции синтеза и распада коллагена у носителей определённых генотипов [6]. Главными морфологическими маркерами хронической HCV-инфекции являются мелкоvesикулярная липидная инфильтрация и клеточно-инволютивная дистрофия гепатоцитов, формирование лимфоидных агрегатов и фолликулов в портальных трактах и сочетание жировой и белковой гидропической дистрофии гепатоцитов. В результате лимфоидной гиперплазии в печени выражены признаки лимфодиапедеза, появляются внутридольковые инфильтраты, интрасинусоидальные «цепочки» лимфоцитов [5].

Полагают [9], что объемная площадь мононуклеарной инфильтрации может служить достоверным критерием репликации вируса гепатита С. Критериями ХВГС также являются пролиферация желчных протоков и активация синусоидальных клеток, которые не обладают строгой специфичностью [4]. Для HCV-инфекции характерна положительная корреляционная связь между наличием лимфоидных фолликулов в порто-перипортальных зонах и степенью гистологической активности и уровнем фиброза [9].

Синдром эндогенной интоксикации (СЭИ) регистрируется при многих патологических состояниях организма. Цитолиз гепатоцитов при поражении печени вирусами гепатитов приводит к снижению её дезинтоксикационной и белоксинтезирующей функции, что приводит к нарастанию СЭИ. Состояние молекулы сывороточного альбумина, характеризующее ее связывающую способность, достоверно отражает течение СЭИ и может быть использовано в качестве критерия прогноза, тяжести течения, исхода заболевания и эффективности проводимой терапии. Индекс резерва связывания альбумина ($РСА = ЭКА/ОКА \cdot 100\%$) характеризует состояние его молекулы и расценивается как маркер интоксикации организма. Нарушение функции печени приводит к снижению РСА и повышению индекса токсичности ($ИТ = ОКА/ЭКА - 1$). Отмечается сохранение маркеров эндогенной интоксикации при течении ХВГС в фазу репликации вируса [1]. В литературе не встречаются данные, определяющие взаимосвязь между морфологическими изменениями в печени и СЭИ при ХВГС.

Цель: определить характер гистоструктурных изменений печени, выраженность СЭИ и влияние комбинированной противовирусной терапии на изменение показателей связывающей способности сывороточного альбумина у больных ХВГС в динамике заболевания.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 95 человек с впервые выявленным ХВГС. Диагноз верифицирован определением содержания вирусной РНК в ПЦР с использованием тест-системы «АмплиСенс HCV-240/ВКО-440» (ЦНИИ Эпидемиологии МЗ РФ, г. Москва). Использовалась серологическая диагностика методом ИФА в сыворотке крови с помощью тест-систем ЗАО «Вектор Бест» III поколения.

Больные получали комбинированную противовирусную терапию (ПВТ), которая включала сочетание интерферона-альфа 2b и рибавирина. Назначался ИФН- α 2b в дозе 3 млн МЕ через день внутримышечно. Рибавирин назначался исходя из массы тела больного (13–15 мг/кг в сут.). Продолжительность терапии составляла от 24 до 48 недель.

Всем пациентам проведена двукратная чрескожная пункционная биопсия печени (ЧПБП). Пациенты были распределены на 2 группы. В I группу включено 38 пациентов, не проходивших лечение, которым вторая ЧПБП проведена в интервале 2–3,5 года от первой. Пациенты, сформировавшие I группу, изначально готовились к проведению ПВТ, однако, в силу разных причин вынуждены были перенести терапию на более поздний срок. Во II группу вошло 57 человек, которым проведена ЧПБП до и после проведения ПВТ.

Морфологическое исследование проводили на парафиновых срезах. Материал подвергали стандартной гистологической обработке с окраской серийных срезов гематоксилином, эозином, пикрофуксином по Ван Гизону. Использовались обзорные морфологические описания структурных нарушений в печени. В гепатобиоптатах определяли индекс гистологической активности (ИГА) по Knodell R.G. и степень фиброза с использованием гистологического индекса склероза (ГИС) по Desmet J.V. [8].

Проведено исследование характера изменений свойств связывающих центров сывороточного альбумина, где использован флуоресцентный метод определения ОКА, ЭКА, РСА и ИТ. Показатели измеряли на приборе «АКЛ-01» (Россия) с помощью наборов реактивов «Зонд-Альбумин» (НИМВЦ «Зонд», Москва). Определялась антиоксидантная активность альбумина в день проведения ЧПБП, с последующим контролем через 2–3 года от проведения первой биопсии печени. Для оценки достоверности различий определены показатели связывающих центров альбумина у 40 практически здоровых человек. В группе здоровых лиц ЭКА составила $36,8 \pm 1,8$ г/л, ОКА – $41,7 \pm 1,9$ г/л, РСА – $88,2 \pm 3,1\%$ и ИТ – $0,17 \pm 0,05$ [1].

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 6,0». Количественные показатели сравнивали с помощью метода Манна-Уитни, а качественные – с помощью критерия χ^2 по Пирсону или точного метода Фишера. Равенство выборочных средних проверяли по t-критерию Стьюдента. Критерием статистической значимости было значение $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Распределение по полу в I группе пациентов: мужчин – 26 чел. (68,4%), женщин – 12 чел. (31,6%). Гистологические изменения в ткани печени при первичной биопсии в I группе пациентов: инфильтрация ткани лимфоцитами – 100% (единичная встречалась у 24 чел. (63,2%), диффузная – у 14 чел. (36,8%)), расширение портальных трактов за счёт фиброза и умеренной лимфоцитарной инфильтрации – у 33 чел. (86,8%). Гидропическая дистрофия гепатоцитов – у 36 чел. (94,7%), порто-портальные септы без инфильтрации – 27 чел. (71,1%), порто-портальные септы с наличием инфильтрации – 11 чел. (28,9%), ступенчатые некрозы – у 28 чел. (73,7%), сближение портальных трактов – у 12 чел. (31,6%). У 15 пациентов (39,5%) были обнаружены тельца

Каунсильмена, жировая дистрофия гепатоцитов – у 24 чел. (63,2%), пролиферация желчных протоков – у 13 чел. (34,2%), активация синусоидальных клеток – у 14 чел. (36,8%). Средний ИГА составил 6,4 балла, средний ГИС – 1,6 балла. Маркёры эндогенной интоксикации в I группе до старта ПВТ: РСА – $72,3 \pm 3,9\%$, ИТ – $0,38 \pm 0,05$.

Через 2–3,5 года результаты морфологического исследования и показателей СЭИ выглядели таковыми: единичная лимфоцитарная инфильтрация ткани печени встречалась у 16 чел. (42,1%), а диффузная – у 22 чел. (57,9%), расширение портальных трактов выявлено у 35 чел. (92,1%), гидро-

пическая дистрофия гепатоцитов – у 38 чел. (100%), портопортальные септы без инфильтрации – у 25 чел. (65,8%), портопортальные септы с наличием инфильтрации – у 13 чел. (34,2%), ступенчатые некрозы – у 36 чел. (94,7%), сближение портальных трактов – у 16 чел. (42,1%), тельца Каунсильмена – у 19 чел. (50,0%), жировая дистрофия гепатоцитов – у 28 чел. (73,7%), пролиферация желчных протоков – у 15 чел. (39,5%), активация синусоидальных клеток – у 15 чел. (39,5%). Средний ИГА составил 9,8 балла, средний ГИС – 3,5 балла. Показатели СЭИ: РСА – $77,8 \pm 4,6\%$, ИТ – $0,29 \pm 0,03$ (таблица).

Морфологические характеристики и показатели СЭИ у больных ХВГС в динамике (%)

Характеристики	I группа (n = 38)		II группа (n = 57)	
	1-я ЧПБП	2-я ЧПБП	1-я ЧПБП	2-я ЧПБП
Инфильтрация ткани лимфоцитами единичная	63,2	42,1	61,4	64,9
Инфильтрация ткани лимфоцитами диффузная	36,8	57,9	38,6	35,1
Расширение портальных трактов	86,8	92,1	89,5	82,5
Гидропическая дистрофия гепатоцитов	94,7	100	96,5	96,5
Порто-портальные септы без инфильтрации	71,1	65,8	71,9	77,2
Порто-портальные септы с инфильтрацией	28,9	34,2	28,1	22,8
Ступенчатые некрозы	73,7	94,7	77,2	82,5
Сближение портальных трактов	31,6	42,1	31,5	38,6
Тельца Каунсильмена	39,5	50,0	36,8	35,1
Жировая дистрофия гепатоцитов	63,2	73,7	66,6	57,9
Пролиферация желчных протоков	34,2	39,5	31,5	31,5
Активация синусоидальных клеток	36,8	39,5	33,3	35,1
Средний ИГА (баллы)	6,4	9,8	6,4	6,4
Средний ГИС (баллы)	1,6	3,5	1,7	2,0
Резерв связывания альбумина (%)	$72,3 \pm 3,9$	$77,8 \pm 4,6$	$71,8 \pm 3,6$	$82,9 \pm 3,7$
Индекс токсичности (усл. ед.)	$0,38 \pm 0,05$	$0,29 \pm 0,03$	$0,39 \pm 0,04$	$0,22 \pm 0,03$

По половой принадлежности во II группу вошли 35 мужчин и 22 женщины (61,4% и 38,6% соответственно). При первичном исследовании гепатобиоптатов, полученных до назначения комбинированной ПВТ, выявлялись следующие гистологические изменения: портальные тракты в 51 биоптате (89,5%) несколько расширены за счет фиброза и умеренной лимфоцитарной инфильтрации, ступенчатые некрозы гепатоцитов отмечены у 44 чел. (77,2%). В 100% случаев (57 чел.) наблюдается инфильтрация ткани лимфоцитами единичная (61,4%) или диффузная (38,6%). Также отмечается гидропическая дистрофия гепатоцитов в 96,5% случаев (55 чел.). Местами обнаруживалось сближение портальных трактов у 18 чел. (31,5%), а также активные и неактивные портопортальные септы без инфильтрации – 41 чел. (71,9%) и с наличием инфильтрации – 16 чел. (28,1%). У 38 пациентов (66,6%) была обнаружена жировая дистрофия гепатоцитов. Пролиферация

желчных протоков отмечалась у 18 чел. (31,5%), активация синусоидальных клеток – у 19 чел. (33,3%). Безъядерные ацидофильные тельца Каунсильмена отмечались у 21 чел. (36,8%). Средний ИГА у пациентов II группы составляет 6,4 балла, средний ГИС – 1,7 балла. Маркёры эндогенной интоксикации во II группе до старта ПВТ: РСА – $71,8 \pm 3,6\%$, ИТ – $0,39 \pm 0,04$.

После проведения ПВТ морфологическая характеристика изменилась: единичная лимфоцитарная инфильтрация ткани печени встречалась у 37 чел. (64,9%), а диффузная – у 20 чел. (35,1%), расширение портальных трактов выявлено у 47 чел. (82,5%), гидропическая дистрофия гепатоцитов – у 55 чел. (96,5%), портопортальные септы без инфильтрации – у 44 чел. (77,2%), портопортальные септы с инфильтрацией – у 13 чел. (22,8%), ступенчатые некрозы – у 47 чел. (82,5%), сближение портальных трактов – у 22 чел. (38,6%), тельца Каунсильмена – у 20 чел. (35,1%),

жировая дистрофия гепатоцитов – у 33 чел. (57,9%), пролиферация желчных протоков – у 18 чел. (31,5%), активация синусоидальных клеток – у 20 чел. (35,1%). Средний ИГА не изменился и составил 6,4 балла, средний ГИС – 2,0 балла. Показатели альбуминовых тестов: РСА – $82,9 \pm 3,7\%$, ИТ – $0,21 \pm 0,03$ (см. таблицу).

При первичном исследовании морфологическая картина пациентов обеих групп была сопоставима по многим показателям. Оценивая изменения морфологической картины печени у пациентов двух сравниваемых групп в динамике, обращает внимание достоверное ухудшение гистиоструктурных показателей биоптатов у пациентов, не получавших ПВТ (I группа), что подтверждает прогрессирование патологического процесса с течением времени. Во II группе часть морфологических показателей имели тенденцию к ухудшению, а другие – к улучшению, что отражает положительные эффекты от проводимой ПВТ. Показатели второй биопсии у двух сравниваемых групп выявляют значительное различие морфологической картины печени. Так, в группе лиц, получавших ПВТ, достоверно снижается количество выявления диффузной инфильтрации ткани лимфоцитами, расширения портальных трактов, гидропической и жировой дистрофии гепатоцитов, ступенчатых некрозов, телец Каунсильмена, портопортальных септ с инфильтрацией.

Показатели СЭИ в двух группах сравнения демонстрировали уменьшение ИТ и увеличение РСА по прошествии 2–3,5 лет. При сравнении I и II групп лучшие показатели уменьшения СЭИ демонстрируют пациенты, получавшие ПВТ. На наш взгляд, положительная динамика альбуминовых тестов при отсутствии лечения в I группе пациентов подтверждает мнение о компенсирующих механизмах системы детоксикации организма в рамках длительной персистенции вируса. Однако параметры СЭИ во II группе даже по окончании лечения не достигали нормальных значений, что указывает на срыв компенсаторных возможностей печени после вирусного поражения, а также формирование и прогрессирование фибротических изменений органа.

Выводы

1. При прогрессировании HCV-инфекции при отсутствии специфического лечения происходит изменение гистиоструктурных показателей ткани печени в виде нарастания диффузной лимфоцитарной инфильтрации и количества телец Каунсильмена, расширения портальных

трактов, пролиферации желчных протоков, увеличения количества порто-портальных септ с инфильтрацией, ступенчатых некрозов, гидропической и жировой дистрофии гепатоцитов, выражающееся увеличением ИГА и ГИС.

2. Применение комбинированной противовирусной терапии приводит к снижению диффузной инфильтрации лимфоцитами, уменьшению портопортальных септ с инфильтрацией, уменьшению в гепатобиоптате расширения портальных трактов, снижению жировой дистрофии гепатоцитов, а также сохранению ИГА и ГИС в стабильных параметрах.

3. Не оказала влияние комбинированная ПВТ на следующие морфологические характеристики: сохранялась равнозначная регистрация гидропической дистрофии гепатоцитов, пролиферация желчных протоков, нарастало количество ступенчатых некрозов и единичной инфильтрации ткани лимфоцитами. Однако в сопоставлении с группой лиц не получавших ПВТ, данные показатели отличались в лучшую сторону.

4. Определение маркёров синдрома эндогенной интоксикации у пациентов с ХВГС, не получавших комбинированную ПВТ по прошествии 2–3,5 лет с момента выявления HCV-инфекции, выявляет достоверно выше индекс токсичности и достоверно ниже резерв связывания альбумина ($p < 0,05$). Следует отметить, что в обеих группах показатели синдрома эндогенной интоксикации не возвращаются к норме.

Список литературы

1. Андреева О.Л., Шелягина Е.Д., Пирумян А.Г. Показатели, характеризующие связывающие центры сывороточного альбумина у здоровых доноров. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. – М.: ГЭОТАР, 1998. – Книга 2. – С. 264–267.
2. Генетические факторы подверженности к хронизации вирусного гепатита и фиброзу в печени / И.А. Гончарова, Е.В. Белобородова, М.Б. Фрейдлин и др. // Молекулярная биология. – 2008. – Т. 42, № 2. – С. 238–241.
3. Комарова Д.В., Цинзерлинг В.А. Морфологическая диагностика инфекционных поражений печени: практ. руково. – СПб.: Сотис, 1999. – 245 с.
4. Вирусные гепатиты: Клиника, диагностика, лечение / Ю.В. Лобзин, К.В. Жданов, В.М. Волжанин и др.. – СПб.: Фолиант, 2003. – 192 с.
5. Непомнящих Д.Л., Нохрина Ж.В., Виноградова Е.В. Сравнительная характеристика клинических вариантов хронической микст-инфекции HCV + HBV // Бюллетень СО РАМН. – 2008. – № 6 (134). – С. 98–103.
6. Павлов Ч.С. Фиброз печени при хронических вирусных гепатитах В и С: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2009. – 24 с.
7. Ястребова О.Н. Гепатит С. – Новосибирск: ЗАО «Вектор-Бест», 2006. – 44 с.
8. Desmet V.J., Roskams T. Cirrhosis reversal: A duel between dogma and myth // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 40. – P. 860–867.

9. Gressner O.A., Weiskirchen R., Gressner A.M. Biomarkers of hepatic fibrosis, fibrogenesis and genetic pre-disposition pending between fiction and reality // *J. Cell. Mol. Med.* – 2007. – № 11. – P. 1031–1051.

References

1. Andreeva O.L., Shelyagina E.D., Pirumyan A.G. Pochazateli kharakterizuyuschie svyazyvayuschie centry syvorotochnogo albumina u zdorovykh donorov. Albumin syvorotki krovi v klinicheskoy medicine. M.:GJEOTAR, 1998. Kniga 2. 264–267 pp.

2. Goncharova I.A., Beloborodova E.V., Freydin M.B. i dr. Geneticheskie factory podvergenosti k khronizacii virusnogo gepatita i fibrozu v pecheni. *Molekulyarnaya biologiya*. 2008. T. 42. no 2. pp. 238–241.

3. Komarova D.V., Tsinzerling V.A. Morfologicheskaya diagnostika infektsionnykh porazheniy pecheni: prakt. ruk-vo. SPb.:Sotis, 1999. 245 p.

4. Lobzin YU.V., Zhdanov K.V., Volzhanin V.M. i dr. Virusnye gepatity: Klinika, diagnostika, lechenie. SPb.: Foliant, 2003. 192 p.

5. Nepomnyaschikh D.L., Nokhrina ZH.V., Vinogradova E.V. Sravnitel'naya kharakteristika klinicheskikh variantov khronicheskoy mikst-infekcii HCV + HBV // *Byulleten SO RAMN*. 2008. no 6 (134). pp. 98–103.

6. Pavlov CH.S. Fibroz pecheni pri khronicheskikh virusnykh gepatitakh B i C: Avtoref. dis. d-ra. med. nauk. Moskva, 2009. 24 p.

7. Yastrebova O.N. *Gepatit C*. Novosibirsk: ZAO «Vektor-Best», 2006. 44 p.

8. Desmet V.J., Roskams T. Cirrhosis reversal: A duel between dogma and myth // *J. Hepatol*. 2004. Vol. 40. pp. 860–867.

9. Gressner O.A., Weiskirchen R., Gressner A.M. Biomarkers of hepatic fibrosis, fibrogenesis and genetic pre-disposition pending between fiction and reality // *J. Cell. Mol. Med.* 2007. no 11. pp. 1031–1051.

Рецензенты:

Глинских Н.П., д.м.н., профессор, з.д.н. РФ, Академик РАЕ, директор ФГУН «Екатеринбургский научно-исследовательский институт вирусных инфекций» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург;

Ольховиков А.И., д.м.н., профессор кафедры детских инфекционных болезней и клинической иммунологии ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия», г. Екатеринбург.

Работа поступила в редакцию 07.12.2012.