

4. У больных ХГС молодого возраста в сочетании с криоглобулинемией длительность инфекционного процесса в 3,2 раза превышает соответствующий показатель у пациентов без криоглобулинемии ($p < 0,0001$).

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С РАЗЛИЧНЫМИ ГЕНОТИПАМИ HCV

Груздев М.П., Веденская С.С., Крохина Н.Б.

В литературных источниках последних лет описаны определенные морфологические изменения в ткани печени у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГ-С). При этом ряд патологических признаков представлен в качестве достаточно характерных для хронической HCV - инфекции, с квалификацией их как «неспецифические морфологические маркеры ХВГ-С». Среди них по данным литературы наибольшее внимание уделено количественным и качественным характеристикам жировой дистрофии, наличию лимфоидных фолликулов, а также изменениям желчных проточков. Частота обнаружения этих маркеров колебалась в очень большом диапазоне. Так, стеатоз выявлялся в 15,3% – 89,5% случаях, лимфоидные фолликулы в 17,8% - 84,6%, изменения в желчных проточках в 14,9%-39,3%.

Естественно возникал вопрос о возможной причине обсуждаемых феноменов. В частности среди многих нерешенных вопросов в проблеме ХВГ-С существенное значение имеют аспекты, касающиеся морфологических изменений в печени в зависимости от генотипа. Опубликованы весьма немногочисленные работы, пытавшиеся изучить данную проблему. При этом полученные результаты отличались достаточной противоречивостью. Так, стеатоз по мнению ряда авторов чаще встречался при генотипе 3а HCV, в то время как другие полагали, что этот морфологический феномен может сосуществовать с HCV независимо от его генотипа и даже чаще встречаться при генотипе 1b. Повреждение желчных проточков чаще фигурировало при

генотипе 3а HCV, в то время как в других изысканиях не удалось найти существенной взаимосвязи этого признака с каким либо генотипом HCV. В отношении лимфоидных фолликулов также получены неоднозначные результаты. Если одни авторы нашли достоверное увеличение содержания лимфоидных фолликулов у больных с генотипом 1b HCV, то другим исследователям не удалось найти подобной связи между указанным феноменом и генотипом HCV.

Немаловажный интерес представляют работы, посвященные выявлению предполагаемой связи активности и стадийности патологического процесса с генотипом HCV у больных ХВГ-С. Однако, в подобных исследованиях представлены весьма существенные различия в полученных выводах. Имеются научные изыскания, в которых отдается предпочтение либо генотипу 1b, либо генотипу 2ас, либо четко отсутствует явная связь между генотипом и феноменом активности. При изучении стадийности морфологического субстрата ХВГ-С одним исследователям удалось доказать наличие более выраженной степени фиброза при генотипе 1b, другим - при генотипе 3а HCV, третьи - вообще не обнаружили какой – либо закономерности между генотипом HCV и процессом формирования фиброза.

Цель данной работы - выявление особенностей морфологических изменений в ткани печени в зависимости от генотипа HCV.

Материалы и методы:

Под наблюдением находилось 109 больных ХВГ-С, среди которых было 71 мужчин и 38 женщин в возрасте от 17 до 38 лет (средний возраст $27,21 \pm 0,45$ лет), причем 74,3% пациентов имели возраст до 30 лет. Длительность заболевания можно было установить лишь условно, опираясь на возможные факторы риска заражения. Длительность заболевания колебалась от 0,5 до 12 лет (в среднем составляла $2,78 \pm 0,28$ лет). Диагноз ХВГ-С верифицирован определением содержания вирусной РНК в ПЦР с использованием тест-системы «АмплиСенс HCV-240/ВКО-440» (ЦНИИ Эпидемиологии МЗ РФ,

Москва), антител к структурным и неструктурным белкам методом ИФА в сыворотке крови с помощью тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» III поколения при отсутствии серологических маркеров гепатитов А, В, Д (анти-HAV IgM, HBsAg, анти-HDV). Всем больным выполнялась пункционная биопсия печени с оценкой активности патологического процесса (минимальная, слабо выраженная, умеренная, выраженная) с последующим вычислением индекса гистологической активности (ИГА) по R.G. Knodell et al. (1981) и гистологического индекса склероза (ГИС) по V.G. Desmet et al. (1994). Морфологическое исследование проводилось в отделе общей патологии ЦНИЛ УГМА. Генотипирование проводилось с помощью наборов «АмплиСенс HCV-Генотип» (ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ). Распределение генотипов ХВГ-С оказалось следующим: генотип 3а выделен у 56 человек (51,4%), генотип 1b – у 47 человек (43,1%), генотип 2 – у 4 человек (3,7%), генотип 1a – у 1 человека (0,9%) и микст - генотип 1b +3а – у 1 человека (0,9%). В связи с малым количеством больных, имевших генотипы 1a, 2 и 1b +3а, они были исключены из исследования. Таким образом, в работе оказалось 103 пациента ХВГ-С, которые были представлены двумя группами:

-1-я группа - 47 больных с генотипом 1b HCV

-2-я группа - 56 больных с генотипом 3а HCV.

Пациенты с генотипом 1b и 3а не имели существенных различий в возрасте (соответственно $27,60 \pm 0,70$ и $27,02 \pm 0,62$ года) и длительности заболевания ($2,74 \pm 0,42$ и $2,84 \pm 0,40$ года). Также не было достоверной разницы между первой и второй группами по числу лиц, употреблявших алкоголь в дозах, превышающих допустимые (соответственно 21,3% и 12,5%, $p=0,29$), по содержанию железа в сыворотке крови (соответственно $23,79 \pm 1,26$ и $26,08 \pm 1,80$ мкмоль/л, $p=0,314$) и массе тела (соответственно $71,32 \pm 2,01$ и $69,80 \pm 1,49$ кг, $p=0,539$).

Для статистического анализа данных использовался пакет Statistica for Windows, версия 6. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента, U-тесту Манна-Уитни, критериям Фишера или χ^2 .

Результаты исследования

Характер морфологических изменений в ткани печени у больных ХВГ-С с различными генотипическими формами представлен в табл. 1

Таблица 1

Частота морфологических изменений у больных ХВГ-С в зависимости от генотипа вируса(%)

Показатель	Генотип 1b n= 47	Генотип 3a n=56	P
Гидропическая дистрофия гепатоцитов; диффузный тип	57,4	53,6	P=0,694
Жировая дистрофия	19,1	30,4	P=0,223
Изменения желчных проточков	40,4	23,2	P=0,060
Лимфоидные фолликулы	12,8	17,9	P=0,477
Активизация синусоидальных клеток	14,9	19,6	P=0,527
«Цепочки» лимфоцитов в синусоидах	40,4	57,1	P=0,091

Сравнение полученных результатов показало, что такие признаки как гидропическая дистрофия, лимфоидные фолликулы в портальных трактах, активация синусоидальных клеток встречаются примерно с одинаковой частотой. В то же время жировая дистрофия, «цепочки» лимфоцитов в синусоидах фиксируются чаще у больных с генотипом 3a в сравнении с группой пациентов с генотипом 1b соответственно в 1,6 и 1,4 раза (рис.1). Реактивные изменения желчных проточков наоборот, выявляются в 1,7 раза

реже в соответствующих группах наблюдения (рис.2). При этом отмечена четкая тенденция к достоверному результату (соответственно 23,2% против 40,4%, $p=0,06$).

Данные о частоте выявления различных степеней активности у больных ХВГ-С с генотипами 1b и 3a представлены в табл. 2

Таблица 2

Частота распределения степеней активности патологического процесса в печени по данным ИГА у больных ХВГ-С в зависимости от генотипа вируса(%)

ИГА (баллы)	Генотип 1b n= 47	Генотип 3a n=56	P
1-3	14,9	7,1	P=0,205
4-8	55,3	46,4	P=0,369
9-12	21,3	30,4	P=0,297
13-18	8,5	16,1	P=0,250

Результаты сравнения не выявили существенных различий в частоте встречаемости различных степеней активности у больных ХВГ-С в зависимости от генотипа вируса. Однако, следует отметить, что минимальная степень активности у пациентов с генотипом 1b встречалась в 2,1 раза чаще, чем у лиц с генотипом 3a (соответственно 14,9% и 7,1%). В то же время выраженная степень активности регистрировалась в сравниваемых группах в 1,9 раза реже (соответственно 8,5% и 16,1%).

Активность патологического процесса, выраженная в абсолютных величинах, представлена в табл. 3

Абсолютные значения ИГА и его компонентов у больных ХВГ-С в зависимости от генотипа вируса ($M \pm m$, баллы)

Показатель	Генотип 1b n= 47	Генотип 3a n=56	P
ИГА	6,87± 0,48	8,16± 0,46	P=0,05*
Компоненты ИГА:			
• перипортальный и /или мостовидный некроз	1,94±0,29	2,86±0,29	P=0,03*
• внутридольковая дегенерация и фокальные некрозы гепатоцитов	1,94±0,15	2,14±0,13	P=0,288
• инфильтрация портальных трактов	3,0±0,13	3,14±0,13	P=0,316

*Статистически достоверное отличие

Сопоставление результатов выявило существенное увеличение абсолютных значений ИГА у лиц с генотипом 3a в сравнении с пациентами, имевшими генотип 1b (соответственно 8,16± 0,46 балла против 6,87± 0,48 балла, p=0,05). При этом достоверность в указанных показателях достигнута за счет компонента ИГА, представляющего собой перипортальный и /или мостовидный некроз (соответственно 2,86±0,29 балла против 1,94±0,29 балла, p=0,03).

Данные о выраженности склеротических изменений в ткани печени у больных ХВГ-С с различными генотипами представлены в табл. 4

Таблица 4

Частота распределения стадий заболевания по данным ГИС и величина абсолютных значений ГИС у больных ХВГ-С в зависимости от генотипа вируса

Показатель	Генотип 1b n= 47	Генотип 3a n=56	P
ГИС (баллы):			
1	68,1%	53,6%	0,134
2	27,7%	44,6%	0,075
3	4,3%	1,8%	0,458
Абсолютные значения ГИС (M±m, баллы)	1,36±0,08	1,48±0,07	0,273

Сравнение ГИС показало отсутствие достоверных различий в стадийном развитии ХВГ - С в зависимости от генотипа HCV. Однако, следует отметить, что ГИС более высок у больных с генотипом 3a в сравнении с пациентами с генотипом 1b (соответственно 1,48±0,07 балла против 1,36±0,08 балла) за счет преобладания в 1,6 раза пациентов с умеренно выраженной степенью фиброза с тенденцией к достоверному результату (соответственно 44.6% против 27,7%, p=0,075).

Одним из показателей прогрессии фиброза считается образование септ. С другой стороны, наличие клеточной инфильтрации в септах признается проявлением активности патологического процесса (рис.3).

Установлено, что лимфогистиоцитарная инфильтрация септ достоверно чаще регистрировалась у больных с генотипом 3a HCV, в сравнении с больными, имевшими генотип 1b HCV (соответственно 16,1% против 2,10%, $p=0,02$).

Обсуждение результатов

Одной из возможных причин вариабельности результатов, касающихся встречаемости весьма типичных для морфологического субстрата ХВГ-С жировой дистрофии, лимфоидных фолликулов и изменений желчных проточков могут быть существенные изменения во времени патогенетического механизма поддержания болезненного процесса, что скорее всего следует определить в такой категории как длительность болезни.

Подводя итог анализу имеющихся данных, касающихся частоты встречаемости жировой дистрофии и лимфоидных фолликулов, можно с определенной долей вероятности высказать предварительный тезис о нарастании частоты встречаемости этих морфологических феноменов по мере длительности патологического процесса. Так, частота встречаемости жировой дистрофии в исследуемой нами группе больных со средним возрастом больных $27,21 \pm 0,45$ лет составляла 25,2%, в то время как по данным Minakari M. et al. и Manuyakorn A. et al. соответственно 52,2% и 89,5% при среднем возрасте пациентов $37,6 \pm 11,77$ и $44,8 \pm 10,4$ лет. Лимфоидные фолликулы зарегистрированы нами у 15,2% больных со средним возрастом пациентов $27,21 \pm 0,45$ лет, а в публикациях Minakari M. et al. и Manuyakorn A. et al. соответственно у 39,3% и 61,4% больных со средним возрастом соответственно 43 и $44,8 \pm 10,4$ года.

С другой стороны логично представить цепь ряда взаимодействий HCV, его генотипических форм с макроорганизмом с закономерным отображением этой связи в морфологическом субстрате. В результате нашего исследования получены данные о достоверном увеличении ИГА у пациентов с генотипом 3a HCV в отличие от больных с генотипом 1b, причем за счет достоверного увеличения выраженности порто - перипортальных некрозов в сравниваемых группах, сопоставимых по возрасту, полу и длительности заболевания.

Дополнительным доказательством преобладания активности патологического процесса при наличии генотипа 3a HCV явился факт достоверного преобладания лимфогистиоцитарной инфильтрации септ у данных пациентов. Указанные результаты не соответствуют выводу о достоверном преобладании активности патологического процесса у больных с генотипом 1b в сравнении с генотипом 3a HCV Delic D. Однако, в цитируемой публикации, несмотря на сопоставимые результаты в отношении длительности течения заболевания, возраст пациентов был явно больше для генотипов 1b и 3a (соответственно $41,66 \pm 1,516$ и $32,06 \pm 1,467$ лет). Согласно данным Manuyakov A. et al. у больных с генотипом 3a HCV достоверно преобладает диффузный тип белковой дистрофии, чего не получено в нашей работе. Однако, в указанном источнике средний возраст больных с генотипами 3a и 1b HCV был значительно больше (соответственно $43,9 \pm 10,7$ и $46,2 \pm 9,8$ лет). При этом необходимо отметить, что регистрация этого вида дистрофии существенно выше собственных данных (соответственно 81% и 97,7% в сравнении с 53,6% и 57,4%).

Если говорить о жировой дистрофии, то в нашем исследовании имело место недостоверное увеличение числа больных с генотипом 3a в сравнении с генотипом 1b HCV. В то же время Mihm S. et al. и Manuyakov A. et al. получили существенное различие по указанному морфологическому признаку, правда, у пациентов более старшего возраста (средний возраст соответственно 43 и $44,8 \pm 10,4$ лет). При этом процент регистрации при сравнении собственных данных с результатом Manuyakov A. et al. вновь был больше и вырос соответственно с 30,4% и 19,1% до 97,1% и 77,8%.

Если рассматривать данные о частоте встречаемости лимфоидных фолликулов то здесь следует признать, что нами, как в работе Mihm S и Manuyakov A. et al. не получено достоверных различий по вышеуказанному феномену у больных ХВГ-С с различными генотипами HCV. Однако, необходимо акцентировать внимание на увеличении регистрации лимфоидных фолликулов с нарастанием возраста пациентов по мере увеличения

предполагаемой длительности заболевания. Так, частота выявления их составляла у больных с генотипами 3a и 1b HCV соответственно 17,9% и 12,8% (средний возраст $27,21 \pm 0,45$ лет) по собственным данным, а в работе Mihm S – соответственно 42,1% и 39,5% (средний возраст 43 года), в работе Manuakom A. et al. – соответственно 62,3% и 60% (средний возраст $44,8 \pm 10,4$ лет). Полученные данные позволяют сделать предположение о схожести аутоиммунных механизмов, предопределяющих динамику течения ХВГ-С у больных независимо от генотипических форм HCV.

В отношении изменений желчных проточков наши данные сходны с результатами вышецитируемых авторов по частоте встречаемости этих изменений вне зависимости от возраста и предполагаемой длительности болезни.

Не отмечено существенных различий в выраженности фиброза как в нашей работе, так и в вышеперечисленных источниках, за исключением публикации Delic D, в которой говорится о достоверности преобладания фиброза у больных с генотипом 1b в сравнении с другими генотипами HCV. Правда, в этом исследовании возраст больных был явно больше, величина которого для пациентов с генотипами 1b и 3a составляла соответственно $41,66 \pm 1,516$ и $32,06 \pm 1,467$ лет. Одновременно вызывают интерес результаты сравнения абсолютных значений ГИС в нашей работе и в научном изыскании Дудановой О.П., свидетельствующие о нарастании выраженности фиброза по мере увеличения предполагаемого срока течения болезни. Так, величина ГИС у больных с генотипом 3a и 1b HCV (средний возраст $27,21 \pm 0,45$ лет) собственной работы составляла соответственно $1,48 \pm 0,07$ балла и $1,36 \pm 0,08$ балла, в то время как в публикации Дуданова О.П. соответственно $1,6 \pm 0,5$ балла и $2,1 \pm 0,9$ балла при среднем возрасте пациентов $39,7 \pm 6,5$ лет.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о влиянии генотипа HCV на проявление выраженности активности патологического процесса за счет порто – перипортальных некрозов и лимфогистиоцитарной

инфильтрации септ у больных ХВГ – С молодого возраста с недлительным сроком течения заболевания.

Клинико - морфологические особенности различных генотипических форм хронического гепатита С

М.П. Груздев, С.С. Введенская

Введение

Имеющийся массив научно - практических публикаций последних лет по-прежнему свидетельствует о широкой распространенности HCV- инфекции во многих странах мира, что в конечном итоге создает серьезную медико-социальную проблему для здравоохранения этих государств. Глобальная распространенность инфекции, вызываемой HCV, по данным ВОЗ оценивается в среднем как 3% . Что касается России, то болезненность гепатитом С (ГС) не выходит за пределы указанной цифры, при это сохраняется уверенная тенденция к непрерывному ее росту. В связи с ежегодным приростом числа больных с острыми формами ГС и высоким риском его хронизации (50 – 90 %) прогнозируется значительное увеличение количества больных HCV - циррозом печени с возможным увеличением их к 2015 году в 2 раза.

В тоже время современные проявления эпидемического процесса HCV-инфекции характеризуются увеличением выявления числа лиц с наличием антител к HCV в крови, увеличением числа микст - инфекций, изменением возрастного состава больных, структуры путей передачи HCV, ростом первичной заболеваемости хроническим ГС и увеличением показателей смертности населения от хронических гепатитов и цирроза печени.

При этом важнейшей особенностью HCV считается его высокая изменчивость с образованием у одного и того же больного близкородственных геномов, называемых квазивидами. Кроме того, гетерогенность ГС выражается также в