

## ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Н.Б. Крохина, Н.А. Серов,  
Е.Н. Бессонова, И.Б. Хлынов

### МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕЧЕНИ В ОЦЕНКЕ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С

Уральская государственная медицинская академия,  
Свердловская областная клиническая больница №1,  
Городская клиническая больница №40

Актуальной проблемой современной гепатологии является значительное распространение HCV-инфекции, которая характеризуется малосимптомным клиническим течением, значительным процентом хронических форм, высоким риском развития цирроза печени [10,16].

По решению последнего всемирного консенсуса гепатологов, биопсия печени должна проводиться всем больным хроническим вирусным гепатитом С (ХВГ С) [1]. Основной задачей для патолога в этой связи является оценка степени гистологической активности и фиброза. Кроме того, многолетний опыт исследования морфологической картины ХВГ С позволил сформулировать гистологические критерии HCV-инфекции в гепатобиоптате [7]. При этом исследовании, посвященные изучению влияния отдельных гистологических признаков на тяжесть воспаления и фиброза в печени, на эффективность противовирусной терапии, а, следовательно, оценке их прогностического значения, немногочисленны и не позволяют ответить на данные вопросы однозначно [4,8,11].

Цель нашего исследования – оценка диагностической и прогностической значимости основных гистологических маркеров HCV-инфекции на основе анализа результатов морфологического исследования гепатобиоптатов больных ХВГ С.

**Материал и методы исследования.** В исследование включены 270 пациентов с ХВГ С, прошедших обследование с проведением пункционной биопсии печени. Гистологическое исследование гепатобиоптатов выполнено на базе морфологического отдела ЦНИЛ УГМА. В биоптате определяли индекс гистологической активности (ИГА) по Knodell R.G.: 0-3 балла – низкая, 4-8 баллов – минимальная, 9-12 баллов – умеренная, 13-17 баллов – высокая активность ХВГ С [14], а также степень фиброза с использованием гистологического индекса склероза (ГИС) по Desmet J.V.: F1 – слабый, F2 – умеренный, F3 – тяжелый фиброз, F4 – цирроз печени [12]. Оценивали гистологические критерии ХВГ С: лимфоидные фолликулы в портальных и перипортальных зонах печеночной дольки, скопления лимфоцитов в синусоидных капиллярах печени по типу «цепочек», активация синусоидальных клеток, сочетание белковой и жировой дистрофии гепатоцитов, пролиферация междольковых желчных протоков. Жировой гепатоз в биоптате оценивали по классификации Olsen T.S.: I ст. – менее 30% клеток (n=26), II – 30% клеток (n=23), III – от

30 до 60% клеток (n=10), IV – более 60% клеток (n=12) [13]. Различия сравниваемых параметров по критерию Стьюдента считали значимыми при вероятности ошибки меньше 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение. При анализе этиологической структуры хронического гепатита (ХГ), по материалам нашей лаборатории, в настоящее время по сравнению с 2000 г. относительное количество случаев ХВГ С увеличилось на 52%, что соответствует современной тенденции, освещенной в литературе [5,9].

При оценке результатов гистологического исследования в структуре ХГВ С зафиксированы изменения в пользу увеличения случаев умеренной и высокой активности ХГ. По сравнению с 2000 г. удельный вес ХГ умеренной активности повысился на 30%, высокой активности – в 2,8 раза, наблюдалось некоторое снижение доли ХГ низкой активности. Структура ХВГ С в зависимости от степени фиброза характеризовалась относительной стабилизацией удельного веса слабых и умеренных форм, увеличением доли тяжелого фиброза в 4,2 раза по сравнению с 2000 г.

Таким образом, сложилась довольно неблагоприятная картина, характеризующаяся повышением в целом удельного веса ХВГ С, а также увеличением случаев умеренной и высокой активности и нарастанием доли тяжелого фиброза. В этом плане гистологическое исследование печени при ХВГ С приобретает большое клиническое значение, так как позволяет дать истинную оценку активности воспаления и фиброза, особенно в случаях ХГ с нормальным уровнем трансаминаз сыворотки крови [15].

Морфологические маркеры HCV-инфекции не являются специфичными, однако в совокупности могут быть диагностически значимыми, доказана взаимосвязь некоторых признаков с активностью ХГ и уровнем фиброза в печени [6].

По нашим данным, в 50% гепатобиоптатов больных ХВГ С наблюдалась гиперплазия лимфоидной ткани портальной стромы в виде округлых фолликулоподобных образований, нередко видны крупные фолликулы с герминативными центрами. Для моноинфекции HCV в печени характерна положительная корреляционная связь между наличием лимфоидных фолликулов в порто-перипортальных зонах и степенью гистологической активности и уровнем фиброза [6].

В результате лимфоидной гиперплазии в печени выражены признаки лимфоидиалекса, появляются внутридольковые инфильтраты, интрасинусоидальные «цепочки» лимфоцитов. Полагают, что объемная площадь мононуклеарной инфильтрации может служить достоверным критерием репликации вируса гепатита С [4]. В настоящее время установлена способность активированных лимфоцитов индуцировать апоптоз инфицированных вирусом клеток печени через систему Fas/FasL. Уровень апоптоза гепатоцитов при ХГ С пропорционален степени экспрессии FasL клетками лимфоцитотарного инфильтрата [2].

Для морфологической картины в печени при HCV-инфекции характерно сочетание белковой гидропической и жировой дистрофии гепатоцитов. Структурным проявлением белковой дистрофии являются «опустошенные» клетки с просветленной цитоплазмой, которые характеризуются редукцией цитоплазматических органелл, что, по мнению Г.И.Непомнящих с соавт. (2004), является отражением регенераторно-пластической недостаточности. В таких клетках снижен синтез белка, а, следовательно, новых вирусных частиц, что интерпретируется как защитная реакция клетки в условиях вирусной инфекции [4].

Жировой гепатоз (стеатоз) разной степени выраженности выявлен нами у 71 больного ХВГ С, что составило 26,3%. Для оценки влияния данного морфологического признака на активность ХГ и стадию болезни проведено сопоставление ИГА и ГИС у данной категории пациентов с показателями группы больных без стеатоза (рис. 1).

У больных с наличием жировой дистрофии гепатоцитов преобладали случаи умеренной и высокой активности ХВГ С на 52% и в 6.6 раза соответственно, по сравнению с показателями группы без стеатоза. Аналогично, при оценке степени фиброза у больных ХВГ С с жировым гепатозом установлено, что удельный вес тяжелого фиброза выше в 3.6 раза по сравнению с группой без стеатоза. У всех наблюдаемых нами больных с циррозом печени HCV-этиологии в гепатобиоптатах выявлены признаки жировой дистрофии гепатоцитов.

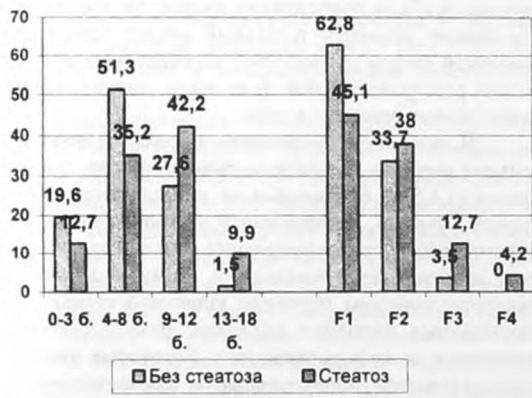


Рис. 1. Сравнительная оценка ХВГ С по ИГА и ГИС у пациентов с признаками стеатоза (%)

Мы посчитали целесообразным оценить взаимосвязь ИГА и ГИС со степенью выраженности жирового гепатоза. С этой целью пациенты со стеатозом в соответствие с его степенью распределены на 4 группы (рис. 2), в которых проведено сравнение средних значений гистологических индексов.

По результатам исследования, у большинства больных ХВГ С (69%) жировой дистрофии подвергаются до 30% гепатоцитов, что соответствует I и II степени стеатоза. Средний ИГА нарастает по мере увеличения степени стеатоза, он достоверно выше во II группе по сравнению с I-ой.

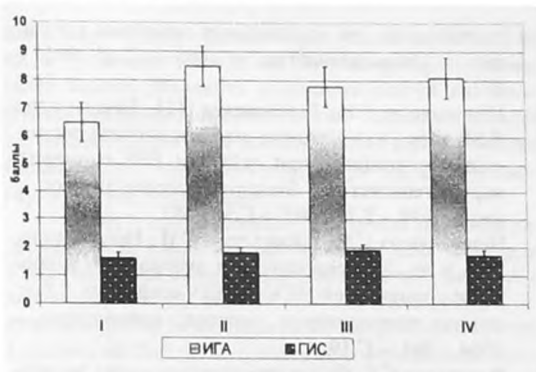


Рис.2. Динамика показателей ИГА и ГИС в зависимости от степени стеатоза

Однако статистически значимых изменений ГИС при нарастании стеатоза нами не обнаружено. По-видимому, степень выраженности жировой инфильтрации при ХВГ С не оказывает существенного влияния на прогрессирование склеротических изменений в печени. Жировой гепатоз как гистологический критерий в большей степени связан с показателями активности ХГ, чем со стадией болезни. Полученные нами данные согласуются с результатами научных исследований, трактующих липидные включения в гепатоцитах как отражение аварийной репаративной реакции на цитопатическое действие вируса гепатита С [3].

Критериями ХВГ С также являются такие признаки как пролиферация желчных протоков и активация синусоидальных клеток, которые не обладают строгой специфичностью. Однако установлено, что при моноинфекции HCV достоверно чаще наблюдается сочетание пролиферации желчных протоков с жировой дистрофией гепатоцитов по сравнению с микст-гепатитом В+С. А в случае последнего активация синусоидальных клеток является достоверным критерием высокой активности ХГ [6].

Таким образом, при анализе данных литературы и результатов проведенного исследования можно выделить основные морфологические критерии, которые имеют наибольшее значение, так как определяют прогноз течения ХВГ С, выбор терапевтической тактики и позволяют в повторной биопсии оценить ее эффективность. К ним относятся: высокая степень гистологической активности; тяжелая степень фиброза; лимфоидная гиперплазия в портальных трактах и в паренхиме печеночных долек, активация синусоидальных клеток, наличие жирового гепатоза и степень жировой дистрофии, влияющая на активность воспаления в печени.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гепатит С: консенсус 2002, Национальный институт здоровья (США), 10-12 июня 2002. Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы. Информационный бюллетень №2 (15). -2002. – С.3-11.
2. Дмитриева Е.В., Москалева Е.Ю., Коган Е.А. и др. Роль системы FAS/FASL в индукции апоптоза

- гепатоцитов при хронических вирусных гепатитах // Архив патологии. – 2003. – Т.65, №6. – С.13-17.
3. Непомнящих Г.И., Толоконская Н.П., Непомнящих Л.М. и др. Альтерация и внутриклеточная регенерация гепатоцитов при действии РНК-геномного вируса гепатита С // Бюллетень эксперим. биол. и мед. – 1999. – Т.127, №5. – С.583-587.
  4. Непомнящих Г.И., Айдагулова С.И., Непомнящих Д.Л. и др. Биопсия печени в диагностике и прогнозе хронической HCV- и HBV-инфекции // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2004. – №1. – С.19.
  5. Онищенко Г.Г. О государственных мерах по предупреждению распространения в Российской Федерации заболеваемости вирусными гепатитами // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. – С.4-8.
  6. Пинигина П.Ю. Сравнительная оценка клинических и морфологических особенностей хронической HCV-инфекции и микст-гепатита В+С: Автореф. дисс....канд.мед.наук. – Екатеринбург, 2000. – 24с.
  7. Серов В.В., Севергина Л.О., Попова И.В. и др. Морфологические признаки гепатита С и цирроза С при разной активности процесса // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1995. – №3. – С.58-61.
  8. Серов Н.А., Крохина Н.Б., Пинигина П.Ю. и др. Роль морфологического исследования печени в дифференциальной диагностике хронических вирусных гепатитов // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1999. – №5. – С.161.
  9. Ушакова Р.А. Острые вирусные гепатиты у детей. Диагностика. Лечение. Профилактика (Обзорная лекция) // Уральский медицинский журнал. – 2005. – №5 – С.5-12.
  10. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчевыводящих путей: Практ. рук-во. Пер. с англ. / Под ред. З.Г.Апросиной, Н.А.Мухина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 864с.
  11. Camma C., Di Bona D., Schepis F. et al. Влияние пэг-интерферона альфа-2а на гистологическую картину печени у больных хроническим гепатитом: метаанализ индивидуальных результатов лечения // Hepatology. – 2004. – Vol.39, N2. – P.271-578.
  12. Desmet J.V., Gerber M., Hoofnagle J.H. et al. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, Grading and Staging // Hepatology. – 1994. – N6. – P.1513-1520.
  13. Hornboll P., Olsen T.S. Fatty changes in the liver. The Relation to age, Overweight and diabetes mellitus // Acta path. microbiol. scand. – 1982. – Vol.90. – P.199-205.
  14. Knodell R.G. et al // Hepatology. – 1981. – Vol.1. – P.431-435.
  15. Kyrilagkitis I., M.D., Portmann B. et al. Liver Histology and Progression of Fibrosis in Individuals With Chronic Hepatitis C and Persistently Normal ALT // The American Journal of Gastroenterol. – 2003. – Vol.98, N7. – P.1588-1592.
  16. Robbins pathologic basis of disease – 6-th ed./ R.S.Cotran, V.Kumar, T.Collins. – 1999. – 1600p.

Ю.И.Копылова, И.Е.Валамина,  
В.И.Баньков, В.М.Лисиенко

### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ И БИОЭЛЕКТРОМАГНИТНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ИШЕМИЗИРОВАННОЙ КИШКИ ПРИ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Уральская государственная медицинская академия

При острой кишечной непроходимости (ОКН) важной проблемой является определение жизнеспособности ишемизированной кишечной стенки. Классические варианты оценки жизнеспособности (сохранение пульсации сосудов брыжейки, восстановление перистальтики, нормализация цвета кишки) являются значимыми, но не всегда отображающими морфологическое состояние всех слоев кишечной стенки. Известно, что при ОКН изменения микроциркуляторного русла (МЦР) в ущемленном участке кишки начинаются со слизистой оболочки. Если некроз ограничивается слизистой, то в последующем может происходить регенерация тканей с восстановлением слизистой оболочки. Таким образом, кишечник может восстанавливать свою функцию. Поэтому очень важно при диагностике степени выраженности ишемических расстройств в кишечной стенке дифференцировать глубину и объем повреждения кишки. Не всегда просто бывает отличить тотальный некроз всех слоев кишечной стенки от глубокого, но обратимых ишемических расстройств в ней. А от этого зависит определение объема резекции кишки.

В литературе предложено множество дополнительных методик для определения жизнеспособности кишки [1,4,5,6], основанных на исследовании ее моторной функции, гемодинамики на уровне микроциркуляторного русла, определении различных химических и физических показателей, люминисцентном и лапароскопическом изучении кишечной стенки. Перечисленные методики обладают разной степенью сложности и информативности, некоторые требуют дорогостоящего оборудования и соответствующих специалистов. Поэтому и в настоящее время продолжается поиск наиболее простых, доступных, экспрессных методов диагностики, направленных на определение состояния микроциркуляторного русла кишечной стенки.

**Цель исследования.** Изучить возможность аппаратного метода исследования МЦР кишки по показателям биоэлектромангнитной резистентности (БЭМР) тканей для косвенной оценки тяжести ишемических и некробиотических изменений в ишемизированной кишке при ОКН в эксперименте.

#### Задачи исследования:

1. Провести оценку показателей БЭМР интактной кишечной стенки и брыжейки при искусственно созданной ишемии тонкой кишки у собак.

2. Провести сравнительный анализ структурных изменений и показателей БЭМР в ишемизированной кишке при ОКН в эксперименте на собаках.