

В.А. Аргунов, А.С. Иннокентьева, Л.Д. Индеева

УДК 616.36 – 002.2 (571.56)

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С В ЯКУТИИ

Обследовано 98 больных хроническим вирусным гепатитом С (57 мужчин и 41 женщина) в возрасте от 19 до 69 лет на базе гепатитного отделения Якутской городской клинической больницы. Клиническое течение хронического вирусного гепатита С характеризовалось широким спектром печеночных и внепеченочных проявлений. Отмечено, что комбинация повреждающих факторов алкогольной и вирусной природы увеличивает частоту и скорость развития цирроза печени. Морфологическое исследование биоптатов у 40 больных с определением индексов гистологической активности и склероза по шкале Knodell показало преобладание хронических гепатитов С низкой и минимальной активности со слабо выраженным фиброзом. В некоторых случаях степень десмопластического процесса в печени не соответствовала активности воспалительного процесса.

98 patients with chronic virus hepatitis C (57 men and 41 women) at the age of 19 to 69 years were surveyed on the basis of hepatites department of the Yakut city clinical hospital. Clinical current of a chronic virus hepatitis C was characterized by wide spectrum hepatic and off-hepatic displays. It was noted, that the combination of damaging factors of the alcoholic and virus origin increases the frequency and speed of development of cirrhosis of a liver. Morphological research of bioptats of 40 patients with definition of indexes of histological activity and a sclerosis on Knodell scale showed the prevalence of a chronic hepatitis C of low and minimal activity with poorly expressed fibrosis. In some cases the degree of desmoplastic process in a liver mismatched the activity of inflammatory process.

Парентеральные вирусные гепатиты остаются одной из наиболее важных и глобальных проблем инфекционной патологии в связи с высоким уровнем заболеваемости и летальности. Являясь основной причиной развития всего спектра хронических заболеваний печени, включая цирроз и гепатоцеллюлярную карциному, они представляют поистине глобальную медико-социальную и экономическую проблему [5].

Из всего спектра вирусных гепатитов наибольший интерес представляет вирусный гепатит С, что объясняется преимущественно малосимптомным течением, с частой хронизацией (почти у 50% больных) и исходом (в 20%) в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному.

В Республике Саха (Якутия) антитела к гепатиту С обнаруживаются у 4,8% населения (в Центральном регионе России 0,7-1,1%), причем количество хронических форм неуклонно возрастает [2]. Это связано с широкой циркуляцией вируса среди населения, отсутствием явных манифестных форм заболевания и методов активной профилактики [1]. Высокий уровень хронизации заболеваний печени

и желчных путей, по мнению ряда авторов, определяется климатогеографическими и социальными условиями Крайнего Севера, способствующими напряжению функций печени и ее повышенной «ранимости» [3, 4].

Морфологическое исследование печени при хроническом гепатите является ведущим диагностическим методом, проводимым с целью верификации диагноза, определения степени активности гепатита и стадии процесса в печени. Наряду с другими показателями (клиническими и лабораторными) это играет важную роль в прогнозировании течения гепатита, обратимости выявленных изменений, что, в конечном счете, определяет тактику лечения [6].

Целью настоящего исследования явилась клинико-морфологическая характеристика хронического вирусного гепатита С в Республике Саха (Якутия).

Материал и методы

На базе гепатитного отделения Якутской городской клинической больницы обследовано 98 больных (57 мужчин и 41 женщина) хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) в возрасте от 19 до 69 лет. План обследования включал анализ жалоб, анамнеза, объективного статуса. При оценке анамнеза учитывали длительность заболевания, данные о возможных путях инфицирования. Предполагаемая давность инфицирования, определяемая периодом времени с момента появления хотя бы одного фактора риска инфици-

рования составляла в среднем 12 лет. Функциональное состояние печени оценивали по активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, щелочной фосфотазы, содержанию билирубина, белка и белковых фракций, тимоловой пробы.

Исследование сывороточных маркеров гепатитов В, С, Д проводили методом иммуноферментного анализа с помощью диагностических наборов «Вектор-Вест» г. Новосибирск, а определение HCV RNA осуществляли методом полимеразной цепной реакции в сыворотке крови с использованием диагностических наборов фирмы «Литех».

Материалом морфологического исследования послужили биоптаты печени 40 больных с хроническим вирусным гепатитом С, диагноз которых был подтвержден ИФА и ПЦР. Биоптаты фиксировали в 10% нейтральном формалине, после стандартной обработки парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по ван Гизону. Гистологическое изучение препаратов проводилось при увеличении в 100 и 400 раз с определением индексов гистологической активности (ИГА) и гистологического индекса склероза (ГИС) по шкале Knodell.

Результаты и обсуждение

Изучение анамнеза у 98 больных ХГС позволило установить наличие факторов риска инфицирования у 90 больных. У значительной части больных ХГС в анамнезе возможным фактором инфицирования являются

АРГУНОВ Валерий Архипович – д.м.н., проф., зав. лаб. ЯНЦ СО РАМН; **ИННОКЕНТЬЕВА Александра Степановна** – врач-патологоанатом РБ№1-НЦМ; **ИНДЕЕВА Любовь Дмитриевна** – врач-инфекционист Якутской городской клинической больницы.

перенесенные оперативные вмешательства 62 (63,2%) и гемотрансфузии 39 (39,7%). Роль гемотрансфузии преобладает у пациентов, инфицированных 5-10 лет назад и ранее. У 10 больных имелись внутрисемейные контакты - матери и/или родные имели ХГС. Существенно меньшее значение имели татуировки, инъекционная наркомания. У 8 пациентов пути трансмиссии установить не удалось.

У пациентов, в эпидемиологическом анамнезе которых имелись факторы риска инфицирования, представлялось возможным судить о длительности течения инфекции, за начало которой принималось время воздействия наиболее вероятного фактора риска. Средняя продолжительность заболевания в нашем наблюдении не превышала 5 лет у 17 человек, у 26 больных длительность заболевания составляла 6 - 10 лет, а у 40 пациентов - 11 - 15 и более лет. Обращает на себя внимание молодой возраст (в среднем 27,6 лет), в котором происходило инфицирование. При этом мужчины инфицировались в сравнительно молодом возрасте (25,6 лет), чем женщины (30,0 лет); были инфицированы в детском возрасте 10 % больных.

Анализируя клиническую симптоматику естественного течения ХГС, следует подчеркнуть, что она представлена достаточно скучно и зачастую неспецифическими симптомами, а в ряде случаев – полным отсутствием жалоб со стороны больных. Так, 8,1% пациентов с ХГС считали себя здоровыми, и никаких жалоб не предъявляли.

Самой частой жалобой больных с ХГС являлся астенический синдром (в 69,3% случаев) в виде слабости, недомогания, усиливающиеся во второй половине дня, нарушения сна и потливость. Диспепсический синдром наблюдался у 42,8% больных и характеризовался ухудшением аппетита, непереносимостью жирной пищи, ощущением горечи во рту, тошнотой и чувством тяжести в области эпигастрия. Болевой синдром (боли в области правого подреберья, эпигастрия) отмечался у 33,6% больных, что обусловлено вовлечением в патологический процесс других органов пищеварительной системы, в частности – поджелудочной железы. Геморрагический синдром (в 10,2% случаев) проявлялся частыми носовыми кровотечениями, кровоточивостью из десен, а также геморрагиями на коже в местах инъекций, незначительных ушибов.

Жалобы печеночного характера

(желтуха, иктеричность склер и т.д.) встречались значительно чаще, чем жалобы внепеченочного (боли в суставах, кожные изменения и т.д.) характера (соответственно в 65,3 и 44,8% случаев). Иктеричность склер была отмечена у 29,5% больных, желтуха - лишь у 7,4% из обследованных нами больных и колебание билирубина составило от 3- до 4-кратного повышения верхней границы нормы. Умеренное увеличение печени при целенаправленном исследовании было выявлено лишь у 18,3% больных. Увеличение селезенки было выявлено у 11,2% больных: у 3 больных циррозом печени и у 8 больных гепатитом. У больных циррозом печени спленомегалия отражала наличие портальной гипертензии, а у больных гепатитом – вероятно, генерализованную реакцию ретикулоэндотелиальной системы. Появление «сосудистых звездочек» отмечено у 34,6% больных.

В ходе обследования, помимо хронического гепатита, была выявлена сопутствующая гастроэнтерологическая патология. Так, хронический холецистит был диагностирован у 14,2%, хронический калькулезный холецистит у 5,1%, хронический панкреатит у 19,3%, хронический гастрит у 15,3%, эрозивный гастрит у 4% и язвенная болезнь желудка вне обострения у 2% больных. Употребление алкоголя в умеренных количествах отмечали 14,2% больных. Анализ клинических проявлений в зависимости от пола показал, что среди мужчин болевые ощущения отмечались в два раза чаще, чем среди женщин. В то же время суставной синдром, крапивница, зуд кожи встречались чаще у женщин.

Наибольшее значение в качестве оценки активности печеночного процесса при ХГС придается исследованию сывороточных аминотрансфераз, повышение активности которых, по данным литературы, является наиболее частым и, нередко, единственным лабораторным признаком. При биохимическом исследовании крови больных ХГС у большинства пациентов выявлены умеренные отклонения биохимических показателей. Нормальный уровень трансаминаз отмечен у 32,6% больных, увеличение в пределах 3-кратного превышения нормы – у 30,6%, от 3 до 5-кратного – у 15,3% и выше 5-кратного лишь у 17,3% больных.

При морфологическом исследовании биоптатов у всех 40 больных выявлена та или иная степень активности процесса в печени при преобладании

слабо активных форм ХГС. Так, минимальная активность (ИГА=1-3балла) была установлена в 27,5% случаев, низкая (ИГА=4-8 баллов) – 50,0, умеренная (ИГА=9-12 баллов) – 17,5 и высокая активность (ИГА=13-18баллов) в 5,0% случаев. У мужчин индекс гистологической активности был достоверно выше, чем у женщин ($p<0,05$).

Во всех случаях были выявлены признаки склероза разной интенсивности с преобладанием слабого. Средний ГИС для всей обследованной группы составил 1,6 балла. При этом у 67,5% больных наблюдался слабый фиброз печени, у 24% - умеренный, а у 7,5% больных ХГС констатирован цирроз печени. При проведении корреляционного анализа выявлено наличие линейной связи между степенью фиброза и морфологической активностью ($r=0,6$, $p<0,05$). Достоверного отличия между ГИС мужчин и женщин не выявлено ($p>0,05$).

Анализ морфологических изменений печени при ХГС показал, что в 37,5% случаев ступенчатые и мостовидные некрозы отсутствовали, незначительные и умеренные ступенчатые некрозы выявлены, соответственно, в 32,5% и 15,0% случаев, и только у 7,5% больных были отмечены мостовидные некрозы. В 52,5% случаев лобулярный компонент был представлен воспалительной инфильтрацией внутри долек без некрозов и с рассеянными фокальными некрозами. Лимфоидная инфильтрация портальных трактов в 22,5% случаев была слабо выражена, в 57,5% и 20,0% случаев (соответственно) - умеренная и выраженная. При этом в 40% случаев в портальных трактах обнаруживались лимфоидные фолликулы, а в 72,5% случаев отмечена активация звездчатых ретикулоэндотелиоцитов синусоидов. Паренхиматозные изменения печени были отмечены у всех больных и проявлялись баллонной (55,0%) и жировой (45,0%) дистрофией гепатоцитов.

Для определения наиболее часто встречающихся вариантов течения ХГС, больные были распределены в зависимости от активности воспалительных изменений в печени и степени фиброза. Отмечено, что 62,5% больных с минимальной и слабовыраженной активностью по данным результатов функциональной биопсии имели слабую степень фиброза. У 6 больных степень активности гепатита не соответствовала выраженности фиброза. При этом злоупотребляли алкоголем только 2 мужчин, а у остальных степень фиброза (умеренную и выраженную

ную) можно объяснить только другой патологией.

Формирующийся цирроз печени зарегистрирован у 7 больных (мужчин – 6, женщин – 1; средний возраст - 39 лет) с умеренной и выраженной активностью воспалительного процесса в печени. Из них более половины больных (57,1%) злоупотребляли алкоголем.

Таким образом, выявлено, что основное количество больных ХГС (72,5%) имеют морфологические изменения в печени в виде слабого фиброза и слабой активности воспалительных изменений в печени. При этом у 24,0% больных отмечен умеренно выраженный фиброз при незначительной активности гепатита.

Выводы

Основными путями инфицирования у больных ХГС являются перенесенные оперативные вмешательства

(63,2%) и гемотрансфузии (39,7). Особенностью клиники у больных ХГС является клинический вариант хронического гепатита с печеночными (в 65,3% случаев) и внепеченочными (в 44,8% случаев) проявлениями. Отмечено, что комбинация повреждающих факторов алкогольной и вирусной природы увеличивает частоту и скорость развития цирроза печени.

Морфологические изменения печени имели место у всех больных с ХГС, и проявлялись в большинстве случаев слабо выраженным фиброзом и слабой активностью воспалительных изменений. Во многих случаях минимальная активность сочеталась со слабой степенью фиброза, но в то же время у части (24,0%) больных выраженная степень десмопластического процесса в печени не соответствовала низкой активности воспалительного процесса.

Литература

1. Алексеева М.Н. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. Прилож. №5. 1998. Т.8., №5. – С. 156-157.
2. Балаян М.С. Вирусные гепатиты: Энциклопедический словарь. 2-е изд., перераб. и доп. / Балаян М.С., Михайлов М.И. – М.: Ампресс, 1999. – 304 с.
3. Барашкова Н.Н., Чибыева Л.Г. // Вопросы рациональной гигиены, санитарии и эпидемиологии. Якутск, 1982. – С. 89-90.
4. Безродных А.А., Чибыева Л.Г., Яковлев П.Н. // III Всесоюзная конференция по адаптации человека в разных климатогеографических и производственных условиях. – Новосибирск, 1982. – Т.2. – С. 85-87.
5. Шахгильдян И.В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / И.В. Шахгильдян, М.И. Михайлов, Г.Г. Онищенко. – М.: Медицина, 2003. – 178 с.
6. Ющук [и др.] // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. – №1. – С. 9-15.

Р.Г. Саввин

ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКОГО МАРКЕРА HLA У БОЛЬНЫХ ГЕПАТИТОМ В В ЯКУТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Цель исследования. Поиск иммуногенетического HLA-маркера хронического вирусного гепатита В (HVB).

Материалы и методы. С помощью молекулярного метода HLA-генотипирования в соответствии со стандартамиEFI (Европейской Федерации иммуногенетиков) проанализирован характер распределения лейкоцитарных антигенов класса I и II локусов A, B и DR среди больных хроническим гепатитом В в якутской популяции ($n=64$).

Результаты. В якутской популяции установлена статистическая достоверная ассоциация хронического вирусного гепатита В со следующими антигенами – HLA- A23, A24, A26 и B18 и протективного антигена HLA – B57 ($p<0,05$).

Заключение. По результатам исследования возможно в дальнейшем многофакторным методом выделить универсальный ген, играющий роль в переходе гепатита В в хроническую форму. Поиск иммуногенетических маркеров HLA хронических вирусных гепатитов В, С и D в якутской популяции требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова. Хронический вирусный гепатит В, HLA-генотипирование, молекулярный метод HLA-генотипирования.

The purpose. Searching of immunogenetic HLA-a marker of a chronic virus hepatitis B (HVB).

Materials and methods. By means of molecular method HLA - genotyping in conformity with standards EFI (the European Federation of Immunogenetics) character of distribution of leucocytes antigens of class I and II loci A, B and DR among patients with a chronic hepatitis B in the Yakut population ($n=64$) is analyzed.

Results. In the Yakut population the statistical authentic association of a chronic virus hepatitis B with following antigens - HLA-A23, A24, A26 and B18 and protective antigen HLA - B57 ($p <0,05$) is established.

The conclusion. By results of research probably in the future by a multifactor method it would be possible to allocate the universal gene playing a role in transition of a hepatitis B in the chronic form. Searching of the immunogenetic markers HLA of a chronic virus hepatitis B, C and D in the Yakut population demands the further studying.

Keywords. A chronic virus hepatitis B, HLA - genotyping, molecular method of HLA-genotyping.

Введение

Актуальность проблемы объясняется возрастающим количеством ежегодно регистрируемых случаев заболевания острым вирусным гепатитом, трудно прогнозируемым их течением и относительно частым формированием

хронических поражений печени. Якутия является гиперэндемичным регионом в России по хроническому вирусному гепатиту В (ХГВ) и его сателлита гепатита D.

На основе многочисленных исследований последнего десятилетия иммуногенетиками предложено использовать выявление антигенов системы гистосовместимости (HLA) человека в

качестве prognostического теста возможного исхода инфекционного процесса при встрече с инфекционным агентом (F. Amiel 1967.; Thomas H.C. et al., 1997; Петров Р.В., 1997).

Антигены HLA I и II классов имеют фундаментальное значение в иммунном ответе, регулируя клеточный и гуморальный иммунный ответ организма на инфекцию (Буеверов А.О., 1998).

САВВИН Реворий Григорьевич – с.н.с., зав. группой мониторинга ХДЗ печени ФГНУ “Институт здоровья”.