

УДК 616.36-002.2: 578.891]-071-074

ЧЕРНЯК С.А., ПРОКОПЧИК Н.И., ЦЫРКУНОВ В.М.

Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»,
Республика Беларусь

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ ПРИ РАЗНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕРАПИИ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Резюме. Цель исследования — установить особенности морфологических изменений в печени в зависимости от варианта терапии и стажа хронического гепатита С.

Методы исследования. Морфологическое обследование 53 пациентов с разной продолжительностью и естественным течением хронического гепатита С (ХГС) и 22 пациентов с разной продолжительностью ХГС, которые получали интерферонотерапию.

Результаты исследования. По мере увеличения стажа хронического гепатита С было выявлено нарастание процесса хронизации в печени от слабо выраженного до тяжелого фиброза. Наиболее выраженные фибротические изменения зафиксированы у пациентов, которым не назначалась интерферонотерапия. Противовирусная терапия оказала заметное положительное влияние на снижение показателей, характеризующих активность хронического гепатита С и хронизацию заболевания, независимо от стажа болезни.

Ключевые слова: гепатит С, интерферонотерапия, морфология печени.

Введение

HCV-инфекция — глобально распространенная патология, имеющая частоту хронизации 55–91 %. Хронический гепатит С (ХГС) приводит к формированию цирроза печени и развитию гепатоцеллюлярной карциномы с частотой 2–4 % [3, 4]. Актуальной остается проблема терапии ХГС, так как даже при своевременном назначении адекватной противовирусной терапии ФПВТ предопределен низкий эффект от лечения [2]. С другой стороны, стоимость курса терапии новыми противовирусными препаратами Фамепревир, софосбувир составляет десятки и даже сотнями тысяч долларов США.

Цель исследования — установить особенности морфологических изменений в печени в зависимости от варианта терапии и стажа ХГС.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование, объектом которого стали 25 пациентов с диагнозом ХГС, составивших 2 группы. Поперечное исследование проводилось у 53 пациентов 1-й группы, не получавших ПВТ. В зависимости от продолжительности течения ХГС наблюдались две подгруппы: 1-я — 32 пациента со стажем ХГС до 4 лет, 2-я — 21 человек с длительностью заболевания 5–9 лет. В продольном исследовании участвовали 22 пациента 2-й группы, прошедших курс терапии стандартными интерферонами по протокольной схеме и обследованных до назначения и после окончания курса интерферонотерапии ФПВТ. Пациенты 2-й

группы были распределены на 2 подгруппы с учетом продолжительности течения ХГС: 1-я подгруппа — 14 человек со стажем до 4 лет, 2-я подгруппа — 8 человек со стажем 5–9 лет. Средний возраст всех обследуемых составил 22,2 года. Диагноз ХГС был подтвержден наличием в сыворотке крови у всех пациентов анти-HCV и РНК HCV. Пациенты с сопутствующей патологией, способной влиять на результаты клинико-лабораторных показателей, в исследование не включались. Для оценки характера морфологических изменений в печени использовалась диагностическая система, разработанная В.В. Серовым и соавторами [1].

Обработка результатов проводилась методами вариационной статистики с использованием стандартной лицензионной программы IBM SPSS Statistics. Проводился однофакторный дисперсионный анализ для независимых выборок, определялись Z-критерий сравнения пропорций, критерий Краскела — Уоллиса и критерий Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

Характер морфологических изменений в печени в сравниваемых группах представлен в табл. 1–3.

Адрес для переписки с авторами

Черняк Сергей Александрович

E-mail: tvml1@mail.ru, chernyak.s@bk.ru

© Черняк С.А., Прокопчик Н.И., Цыркунов В.М., 2014

© «Актуальная инфектология», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

Таблица 1. Частота и характер морфологических показателей у пациентов 1-й группы с разным стажем ХГС, не получавших ПВ. Средние значения в баллах

Изменения, локализация	Стаж ХГС		Различия (%)
	До 4 лет (n = 31)	5–9 лет (n = 22)	
ПСН гепатоцитов части портальных трактов	0,80 ± 1,14	1,60 ± 2,19	+200
ПСН гепатоцитов всех портальных трактов	–	0,30 ± 1,39	
ВФН в части долек	0,70 ± 0,97	0,30 ± 1,99	–57,2
ВФН в большинстве долек	–	0,30 ± 1,39	
Гидропическая и/или жировая дистрофия	2,30 ± 1,54	2,70 ± 1,66	+17,3
БД и/или АТК	0,10 ± 0,27	0,2 ± 0,6	+100
ВИ в ПТ	1,90 ± 0,96	2,70 ± 0,48	+42
ВИ в ПЗ*	0,90 ± 1,13	2,20 ± 1,32	+144
ВИ внутри долек	0,40 ± 0,64	1,0 ± 0,9	+132
ЛФПТ и ЛФВД**	0,10 ± 0,61	0,40 ± 0,96	+400
ГЗРЭ	2,10 ± 1,19	1,90 ± 1,04	–9,5
ЦЛС	0,6 ± 0,8	1,00 ± 0,99	+66,6
ПЖП	0,10 ± 0,43	0,50 ± 0,97	+500
Всего баллов по Серову*	10,70 ± 6,76	16,10 ± 9,12	+50,4

Примечания: здесь и в табл. 2, 3: АТК — ацидофильные тельца Каунсильмена; БД — баллонная дистрофия; В1 — воспалительная инфильтрация; ВН — внутрифолликулярные некрозы; ГЗРЭ — гиперплазия звездчатых ретикулоэндотелиоцитов и эндотелия; ДЖП — деструкция желчных протоков; ЛД — лимфоидные фолликулы внутри долек; ЛП — лимфоидные фолликулы в портальных трактах; ПЖП — пролиферация желчных протоков; ПЗ — перипортальная зона; ПСН — портальные ступенчатые некрозы; ПТ — портальные тракты; ЦС — цепочки лимфоцитов в синусоидах; * — различия между средними показателями достоверны $p < 0.05$; ** — различия между группами достоверны $p < 0.05$.

Как видно из табл. 1, морфологические изменения в печени заметно зависели от продолжительности течения ХГС и нарастали по мере ее увеличения. Об этом свидетельствовали такие признаки активности воспаления, как лимфоидные фолликулы внутри долек и в портальных трактах. Достоверный рост на 41 и ДТ, портальные ступенчатые некрозы части портальных трактов Фрст на 21 и ДТ, воспалительная инфильтрация в перипортальной зоне. Достоверный рост на 44 ДТ и другие. Обращала на себя внимание пролиферация желчных протоков, диагностированная в 5 раз чаще при меньшем стаже ХГС, и полное отсутствие их деструкции в обеих группах, что было важным при обсуждении показаний для применения антихолестатических средств.

Среднее значение гистологического индекса степени активности воспаления ФИСАТу пациентов, не получавших ПВТ, составило: в 1-й подгруппе — 1,2 балла, во 2-й подгруппе — 1,6 балла. Достоверный рост на 51 ДТ. При этом низкая степень активности ХГС доминировала во всех подгруппах, независимо от стажа ХГС, и была отмечена у 21,4 Д пациентов в 1-й подгруппе и у 11,2 Д — во 2-й подгруппе. Умеренная степень активности ХГС наблюдалась у 29,6 Д пациентов 1-й подгруппы и у 33,3 Д — 2-й подгруппы. Высокая степень активности ХГС среди обследованных пациентов не определялась.

Установлено, что первая стадия хронизации Фла-

бо выраженный фиброз печениТимела место у 9,3 Д пациентов I-й подгруппы и у 10 Д — 2-й подгруппы. Вторая стадия Фумеренно выраженный фиброз печениТ выявлена у 3,2 Д пациентов I-й и у 13,3 Д — 2-й подгруппы. Третья стадия хронизации Фтжелый фиброз печениТверифицирована лишь у 1 пациента 2-й подгруппы. Четвертая стадия хронизации Фирроз печениТ не определялась.

В табл. 2 представлены морфологические показатели в динамике у пациентов с ХГС со стажем до 4 лет, которым проводилась терапия стандартными интерферонами.

Обращало на себя внимание то, что исходные морфологические показатели в печени у этих пациентов отличались от группы пациентов с тем же стажем Фиброза 4 лет, но не получавших ИФТ. Это свидетельствовало о наличии более жестких критериев отбора пациентов для ИФТ, включая ряд субъективных причин. Препятствие пациентам назначить терапию, наличие у них существенных изменений биохимических и клинических показателей. Это нашло отражение в величине ГИСА, исходный показатель которого отличался на 3,2 балла. Или на 22 ДТ. Изменения ГИСА до ИФТ произошли за счет увеличения таких показателей, как портальные ступенчатые некрозы, воспалительная инфильтрация в части долек, портальных трактах, лимфоидные фолликулы в портальных трактах и других. По ряду показателей исходные данные не отличались. Фиброплазия звездчатых

Таблица 2. Морфологические показатели при стаже ХГС до 4 лет в динамике ИФТ \bar{y} = 14ю

Изменения, локализация	До ИФТ	После ИФТ	Различия (%)
ПСН гепатоцитов части портальных трактов	$1,30 \pm 1,27$	$0,50 \pm 0,94$	-61,2
ВФН в части долек*	$1,10 \pm 1,10$	$0,21 \pm 0,80$	-81,6
Гидропическая и/или жировая дистрофия*	$2,90 \pm 1,73$	$1,29 \pm 1,20$	-56,0
БД и/или АТК	$0,40 \pm 1,09$	$0,07 \pm 0,27$	-83,7
ВИ в ПТ*	$2,50 \pm 0,65$	$1,36 \pm 1,15$	-45,6
ВИ в ПЗ	$1,50 \pm 1,09$	$0,93 \pm 1,21$	-38,0
ВИ внутри долек	$0,60 \pm 0,84$	$0,29 \pm 0,83$	-54,7
ЛФПТ и ЛФВД	$0,30 \pm 0,83$	$0,07 \pm 0,27$	-75,9
ГЗРЭ*	$2,30 \pm 1,14$	$1,14 \pm 0,95$	-50,0
ЦЛС	$0,9 \pm 1,0$	$0,21 \pm 0,58$	-77,4
ДЖП	–	$0,07 \pm 0,27$	
ПЖП	$0,60 \pm 1,02$	$0,36 \pm 0,50$	-36,8
Всего баллов по Серову*	$14,60 \pm 7,95$	$6,50 \pm 6,27$	-55,6

Таблица 3. Морфологические показатели у пациентов, получавших ПВ, со стажем ХГС 5–9 лет \bar{y} = 8ю

Показатели, локализация	До ИФТ	После ИФТ	Различия (%)
ПСН гепатоцитов части портальных трактов*	$2,30 \pm 2,66$	–	–
ПСН гепатоцитов всех портальных трактов	–	–	–
ВФН в части долек	$1,60 \pm 2,45$	–	–
ВФН в большинстве долек	–	–	–
Гидропическая и/или жировая дистрофия*	$2,5 \pm 1,6$	$1,4 \pm 1,3$	-44,8
БД и/или АТК	$0,10 \pm 0,35$	–	
ВИ в ПТ*	$2,90 \pm 0,35$	$1,50 \pm 1,07$	-47,9
ВИ в ПЗ*	$2,00 \pm 1,41$	$0,30 \pm 0,71$	-87,5
ВИ внутри долек	$0,90 \pm 0,83$	$0,10 \pm 0,35$	-85,2
ЛФПТ и ЛФВД	$0,60 \pm 1,19$	$0,10 \pm 0,35$	-79,4
ГЗРЭ	$2,10 \pm 0,99$	$1,00 \pm 0,93$	-52,9
ЦЛС*	$1,10 \pm 0,83$	$0,10 \pm 0,35$	-88,5
ДЖП	–	–	–
ПЖП	$0,30 \pm 0,46$	–	–
Всего баллов по Серову*	$16,40 \pm 8,73$	$4,50 \pm 3,59$	-72,5

ретикулоэндотелиоцитов и эндотелия и др.Т Ряд морфологических изменений у пациентов, получивших ИФТ, не регистрировались. Портальные ступенчатые некрозы гепатоцитов всех портальных трактов, внутрифокальные некрозы в большинстве долек.

В процессе ИФТ у пациентов со стажем ХГС до 4 лет все представленные в табл. 2 показатели свидетельствовали об улучшении морфологической картины. Существенная положительная динамика отмечена со стороны внутрифокальных некрозов $\Phi_{1,6}$ ДТ, ацидофильных телец Каунсильмена, баллонной дистрофии $\Phi_{2,2}$ ДТ, лимфоидных фолликулов внутри долек и в портальных трактах $\Phi_{2,9}$ ДТ, цепочек лимфоцитов в синусоидах $\Phi_{2,4}$ ДТ. Достоверные различия выявлены также в показателях жировой дистрофии, гиперпла-

зии звездчатых ретикулоэндотелиоцитов и эндотелия $\Phi_{1,1}$ ДТ.

На фоне ИФТ среднее значение ГИСА среди пациентов со стажем ХГС до 4 лет снизилось на 55,6 ДТ $\Phi_{1,1}$ ДТ.

В группе пациентов со стажем ХГС 5–9 лет при более высоком исходном показателе ГИСА $\Phi_{1,4}$ баллаТ, несмотря на больший стаж ХГС, снижение ГИСА после ИФТ произошло еще более существенно $\Phi_{2,5}$ ДТ, достигнув 4,5 балла. Как и в группе со стажем до 4 лет, не выявлены признаки таких морфологических изменений, как портальные ступенчатые некрозы гепатоцитов всех портальных трактов, внутрифокальные некрозы в большинстве долек и деструкция желчных протоков.

Важно отметить, что у 3 Ф2,4 ДТ пациентов из 1-й подгруппы и 1 пациента Ф2,5 ДТ из 2-й подгруппы после курса ИФТ морфологические признаки гепатита в биоптате отсутствовали. В 1-й подгруппе произошло уменьшение количества пациентов с низкой активностью гепатита на 12,5 Д. Во 2-й подгруппе, наоборот, количество таких пациентов выросло на 41 Д Фс до 2 пациентов после ИФТТ. Что касается пациентов с умеренной активностью гепатита, то в 1-й подгруппе после курса ПВТ число таких пациентов снизилось на 25 Д Фс до 1 после ИФТТ, а во 2-й подгруппе у всех 3 Ф3,5 ДТ пациентов после ИФТ признаки умеренной активности гепатита не определялись.

Проведение ПВТ положительно отразилось на динамике фибротических изменений в печени, в частности: в 1-й первой подгруппе со стажем ХГС до 4 лет произошло снижение числа пациентов с 1-й стадией хронизации и слабым фиброзом на 2У,с Д Фс до 5 пациентов. Во 2-й подгруппе со стажем ХГС 5–9 лет 1-я стадия хронизации и слабый фиброз после ПВТ определялись в 2 раза реже, чем до ИФТ. Если до проведения ИФТ умеренный фиброз и 2-я стадия хронизации среди обследуемых определялись у 1 Ф2 ДТ пациента, то после ИФТ таких пациентов не было.

Для демонстрации эффекта ИФТ приводим примеры конкретных наблюдений Фрис. 1–4Т.

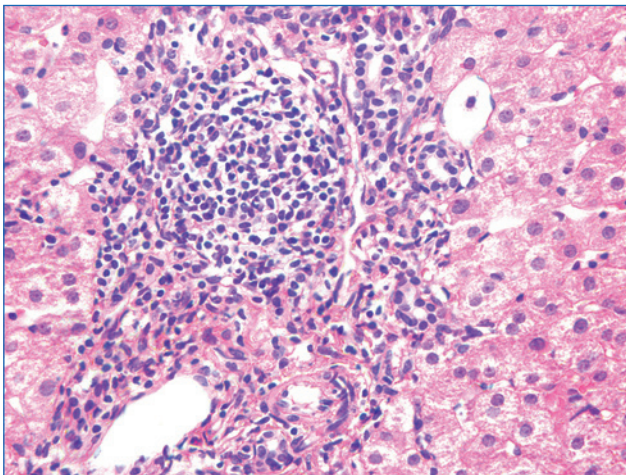


Рисунок 1. До интерферонотерапии, пациент Н., 40 лет, ХГС, ГИСА — 24 балла, фиброз — 1 балл: резко выраженная лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация портального тракта с формированием лимфоидного фолликула; ступенчатые некрозы и белковая дистрофия гепатоцитов. Окр.: гематоксилином и эозином. × 400

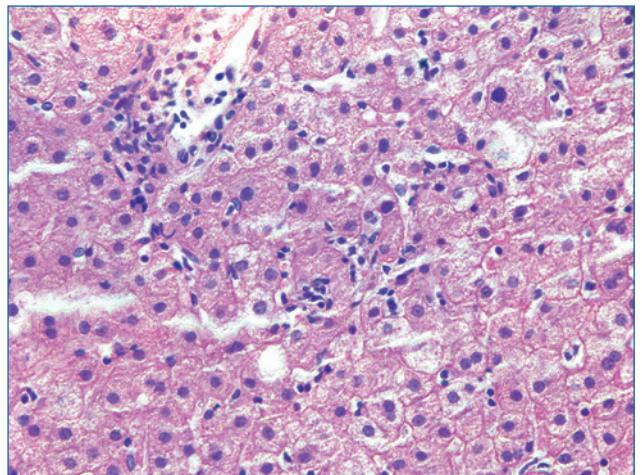


Рисунок 2. После курса интерферонотерапии, пациент Н., 42 года, ХГС, ГИСА — 3 балла, фиброз — 0 баллов: слабо выраженная лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация портального тракта без проникновения инфильтрата в дольку; белковая дистрофия гепатоцитов. Окр.: гематоксилином и эозином. × 400

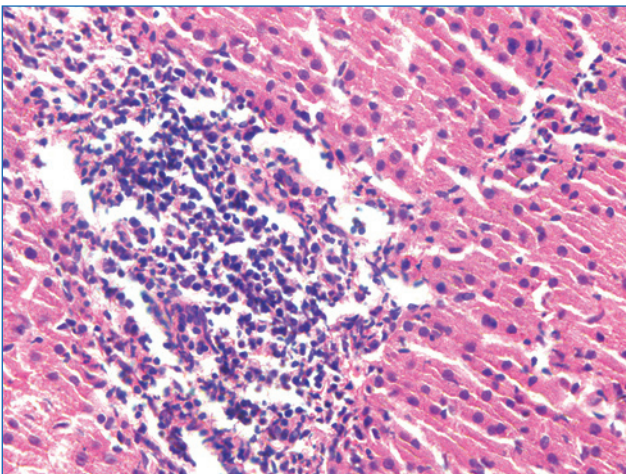


Рисунок 3. До интерферонотерапии, пациент З., 20 лет, ХГС, ГИСА — 12 баллов, фиброз — 1 балл: резко выраженная лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация портального тракта с тенденцией к формированию лимфоидного фолликула; ступенчатые некрозы и белковая дистрофия гепатоцитов. Окр.: гематоксилином и эозином. × 400

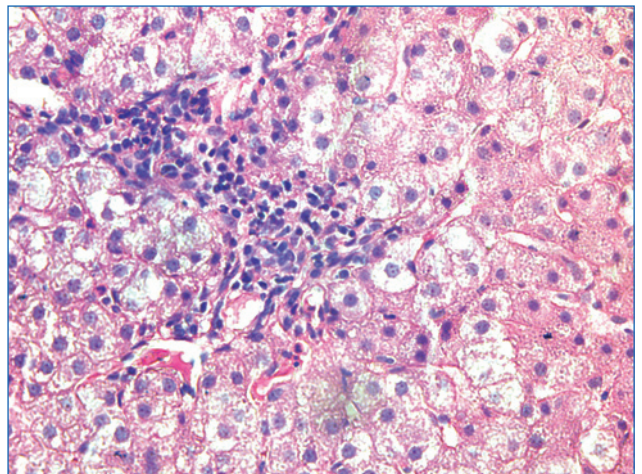


Рисунок 4. После интерферонотерапии, пациент З., 20 лет, ХГС, ГИСА — 5 баллов, фиброз — 1 балл: слабо выраженная лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация портального тракта с тенденцией к проникновению инфильтрата в дольку; белковая дистрофия гепатоцитов. Окр.: гематоксилином и эозином. × 400

Выводы

Среди морфологических изменений в печени у пациентов с естественным течением ХГС и стажем до 4 лет наиболее выраженными являются гидропическая и жировая дистрофия гепатоцитов, воспалительная инфильтрация портальных трактов, гиперплазия звездчатых ретикулоэндотелиоцитов и эндотелия. Нехарактерными признаками являются портальные ступенчатые некрозы гепатоцитов всех портальных трактов, внутрифокальные некрозы в большинстве долек и деструкция желчных протоков. Для пациентов с продолжительностью ХГС от 5 до 9 лет характерно наличие гидропической и жировой дистрофии гепатоцитов, воспалительной инфильтрации портальных трактов, гиперплазии звездчатых ретикулоэндотелиоцитов и эндотелия. Нехарактерной является деструкция желчных протоков.

По мере увеличения стажа ХГС выявлено нарастание процесса хронизации в печени от слабо выраженного до тяжелого фиброза.

При сравнении групп пациентов, получавших и не получавших терапию препаратами стандартных интерферонов, наиболее выраженные фибротические изменения зафиксированы у пациентов, которым не назначалась ИФТ. Противовирусная терапия оказала заметное положительное влияние на снижение показателей, характеризующих активность и хронизацию ХГС, независимо от стажа болезни. В группе со стажем ХГС от 5 до 9 лет на

фоне ИФТ произошла полная ликвидация таких морфологических изменений, как портальные ступенчатые некрозы гепатоцитов части портальных трактов, внутридольковые фокальные некрозы в части долек, ацидофильные тельца Каунсильмена, баллонная дистрофия и пролиферация желчных протоков.

Приведенные особенности морфологической картины свидетельствуют об эффективности применения стандартных интерферонов у пациентов со стажем ХГС до 9 лет, которым по разным причинам современная терапия недоступна.

Список литературы

1. Серов В.В. Морфологические критерии оценки этиологии, степени активности и стадии процесса при вирусных хронических гепатитах В и С / В.В. Серов, Л.О. Севергина // *Архив патологии*. — 1996. — № 4. — С. 61-64.
2. Цыркунов В.М. HCV-инфекция: монография / В.М. Цыркунов, Н.В. Матиевская, С.П. Лукашик; под ред. В.М. Цыркунова. — Минск: Асар, 2012. — 480 с.
3. *Histological response study of chronic viral hepatitis C patients treated with interferon alone or combined with ribavirin* / K. Prado [et al.] // *BJID*. — 2008. — Vol. 12, № 5. — P. 362-367.
4. *Hepatitis C, stigma and cure* / R. Marinho [et al.] // *World journal of gastroenterology*. — 2013. — Vol. 40, № 19. — P. 6703-6709.

Получено 04.10.14 ■

Черняк С.О., Прокопчик Н.І., Цыркунов В.М.
Установа освіти «Гродненський державний медичний університет», Республіка Білорусь

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У ПЕЧІНЦІ ПРИ РІЗНИХ ВАРІАНТАХ ТЕРАПІЇ І ТРИВАЛОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С

Резюме. *Мета дослідження* — встановити особливості морфологічних змін у печінці залежно від варіанту терапії та стажу хронічного гепатиту С.

Методи дослідження. Морфологічне обстеження 53 пацієнтів із різною тривалістю і природним перебігом хронічного гепатиту С і 22 пацієнтів із різною тривалістю хронічного гепатиту С, які отримували інтерферонотерапію.

Результати дослідження. У міру збільшення стажу хронічного гепатиту С було виявлено наростання процесу хронізації в печінці від слабо вираженого до тяжкого фіброзу. Найбільш виражені фібротичні зміни зафіксовані у пацієнтів, яким не призначалася інтерферонотерапія. Протівірусна терапія мала помітний позитивний вплив на зниження показників, що характеризують активність хронічного гепатиту С і хронізацію захворювання, незалежно від стажу хвороби.

Ключові слова: гепатит С, інтерферонотерапія, морфологія печінки.

Cherniak S.A., Prokopchik N.I., Tsyrcunov V.M.
Educational Institution «Grodno State Medical University»,
Grodno, Republic of Belarus

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER AT DIFFERENT THERAPIES AND LONG-TERM COURSE OF CHRONIC HEPATITIS C

Summary. *The purpose of the research* — to determine the features of morphological changes in the liver, depending on the therapy and duration of chronic hepatitis C.

Methods of the Research. Morphological examination of 53 patients with varying duration and the natural course of chronic hepatitis C and 22 patients with different duration of chronic hepatitis C who received interferon therapy.

Results of the Research. With increasing duration of chronic hepatitis C, the growth process of chronicity in the liver from low-grade to severe fibrosis was found. The most pronounced fibrotic changes were recorded in patients who are not prescribed interferon therapy. Antiviral therapy has had a significant positive impact on the reduction of indicators characterizing the activity and chronicity of hepatitis C, regardless of length of illness.

Key words: hepatitis C, interferon therapy, liver morphology.