

© К. Е. Новак

Санкт-Петербургская государственная
педиатрическая медицинская академия

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СУБКОМПЕНСИРОВАННОГО И ДЕКОМПЕНСИРОВАННОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Резюме. Причиной летального исхода 30 % пациентов хроническими вирусными гепатитами с клинически и патологоанатомически доказанным диагнозом цирроза печени являются не закономерные осложнения основного заболевания. Смерть наступает при наличии субкомпенсированной стадии и незаконченной цирротической трансформации ткани печени. В данной работе представлен анализ причин смерти, сопутствующей патологии, а также морфологические исследования больных цирротической стадией хронических гепатитов В, С и В+С с клинически значимым исходом болезни, основанные на определении активности воспалительного процесса путем оценки индекса гистологической активности (ИГА), выраженности и распространенности циркуляторных нарушений, холестаза и стеатоза печени.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит; цирроз печени; индекс гистологической активности; циркуляторные нарушения; холестаз; стеатоз; индекс фиброза.

Хронические вирусные гепатиты с гемоконтактным путем передачи по своей социально-экономической и медицинской значимости занимают одно из ведущих мест в инфекционной патологии в России и странах СНГ [5, 6]. При отсутствии лечения приблизительно у 20 % больных хроническим вирусным гепатитом В формируется цирроз печени с последующим развитием осложнений, а еще у 20 % пациентов с компенсированным циррозом печени в последующие 5 лет развивается декомпенсация болезни [11].

У 10–20 % пациентов с хроническим гепатитом С в течение 20–30 лет развивается цирроз печени, который, в свою очередь, является причиной развития гепатоцеллюлярной карциномы у 1–4 % пациентов ежегодно [1, 8, 14].

Декомпенсации цирроза в значительной мере увеличивает летальность [13]. Вопросы морфологической характеристики ткани печени при различных нозологических формах гепатитов достаточно широко изучены [2, 3, 4, 15]. Но, проанализировав доступную отечественную и зарубежную литературу, мы не обнаружили информации об анализе гистологической активности, фиброза, циркуляторных нарушений, холестаза и стеатоза печени больных в исходе цирротической стадии хронических вирусных гепатитов в зависимости от функционального класса по Child-Turcotte Pugh. Не изученным остается вопрос — насколько различны по степени выраженности на момент смерти морфологические характеристики ткани печени больных субкомпенсированным и декомпенсированным вирусным циррозом В, С и В+С (ХГВ-ЦП ХГС-ЦП, ХГВ+С-ЦП).

Целью исследования заключалась в сравнении клинко-морфологических данных больных цирротической стадией хронических гепатитов В, С и В+С с клинически значимым исходом болезни в зависимости от функционального класса по Child-Turcotte Pugh.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы протоколы аутопсии и микропрепараты ткани печени 97 больных хроническими гепатитами В, С и В+С с клиническими признаками цирроза, умерших в городской инфекционной больнице имени С. П. Боткина в 2004–2007 г.

В качестве критериев тяжести цирроза печени (ЦП) использованы его градации по функциональным классам Child-Turcotte Pugh (СРТ) при помощи бальной оценки основных проявлений декомпенсации. Данная шкала учитывает такие клинко-лабораторные показатели как: стадии печеночной энцефалопатии, выраженность асцита, содержание билирубина, альбумина и протромбина в сыворотке крови больного. Количество баллов 5–6 позволяет отнести пациента к классу А — компенсированная стадия цирроза печени, 7–9 баллов к классу В — субкомпенсированная стадия цирроза, 10–15 баллов к классу С — декомпенсированная стадия цирроза [7]. Также мы исследовали тип вирусного гепатита (В, С или В+С), возраст на момент смерти, пол, причины летального исхода, сопутствующие заболевания, индекс гистологической активности (ИГА) по R. G. Knodell [12], гистологический индекс стадии

УДК: 616.36-004-002

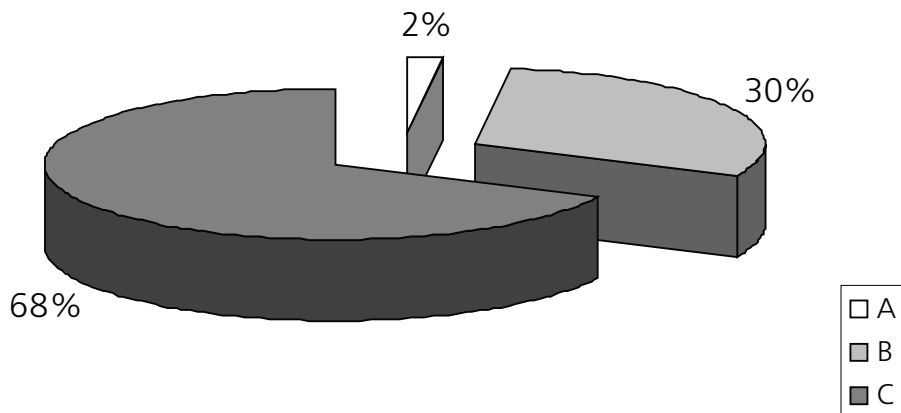


Рис. 1. Распределение больных умерших от цирротической стадии хронических вирусных гепатитов по функциональным классам Child-Turcotte Pugh

заболевания (staging по V. J. Desmet [9] — индекс фиброза (ИФ)), наличие, степень выраженности и распространенности циркуляторных нарушений в ткани печени, наличие и характер холестаза, стеатоз печени. Нозологическую форму вирусного гепатита подтверждали выделением специфических маркеров (HBsAg, HBcAg, HCVAb) из сыворотки крови. Патоморфологическая оценка гистологических препаратов аутопатов печени больных проведена к. м. н. В. Е. Каревым.

Полученные данные обрабатывали при помощи лицензионных программ SPSS 15.0 и Statistica 6.0. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05. Характеристики выборок представлены в виде средних величин (M), стандартных отклонений (SD) и ошибок средних величин (SE). Для анализа качественных переменных использовали критерий χ^2 Пирсона или критерий Фишера для таблиц 2×2 . Проверку закона распределения при необходимости анализа количественных переменных проводили при помощи теста Колмогорова–Смирнова.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возраст умерших пациентов колебался от 21 до 74 лет, средний возраст — $44,89 \pm 12,02$ лет. В обследованной группе 51% составили мужчины и 48% — женщины. В зависимости от этиологии больные распределились следующим образом: ХГВ — 39%, ХГС — 34%, ХГВ+ХГС — 27%. В соответствии с системой СРТ класс тяжести А был установлен у двух больных 49 и 34 лет, В — у 29 больных (30%, средний возраст $47,7 \pm 12,2$ лет), С — у 66 больных (68%, средний возраст $43,7 \pm 11,9$ лет) больных (рис. 1).

Морфологические изменения у двух умерших больных ХВГ-ЦП градации А (49 и 34 лет) харак-

теризовались минимальными циркуляторными нарушениями, крупно- и среднекапельным стеатозом, ИГА составил 11 и 6 баллов, а индекс фиброза 12 и 13 баллов. Непосредственной причиной смерти явилось развитие острой сердечно-сосудистой недостаточности на фоне ревматического порока сердца — у одной больной и хронического панкреатита и распространенного атеросклероза — у другой.

У большинства (65%) умерших больных класса тяжести В непосредственной причиной смерти явились кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и аррозийное кровотечение. Основное заболевание протекало на фоне гнойно-воспалительных заболеваний гепато-билиарной зоны (86%), болезней сердечно-сосудистой системы (72%), алкогольной болезни (45%), болезней эндокринной системы, расстройств питания и нарушения обмена веществ (28%), инфекционных и паразитарных болезней (10%), болезней мочеполовой сферы (10%), заболеваний органов дыхания (7%) (табл. 1). У 52% больных этой группы установлена умеренная гистологическая активность (ИГА 9–12 баллов), у 31% — низкая (ИГА 4–8 баллов), а у 17% — высокая (ИГА 13–18 баллов). У 77% пациентов отмечены признаки завершённой цирротической трансформации печени (ИФ 13–16 баллов), а у 23% — различная степень аннулярной перестройки (ИФ 1–12 баллов) (табл. 2). Развитие заболевания сопровождалось субтотальным и тотальным распространением циркуляторных расстройств у 13%, менее 1/3 печеночных долек — у 35% (табл. 3). Стеатоз печени преимущественно крупно- и среднекапельный имел место у 86% больных: минимальной степени (менее 1/3 печеночной дольки) — у 38%, до 2/3 печеночной дольки — у 28%, более 2/3 печеночной дольки — у 20% (табл. 4). У большинства пациентов этой группы (93%) констатирован субтотальный и тотальный холестаз, как внутриклеточ-

Таблица 1

Сопутствующие заболевания у больных, умерших от ХВГ-ЦП

Сопутствующие заболевания	Класс В		Класс С	
	п	%	п	%
Болезни системы кровообращения	21	72*	29	44*
Алкогольная болезнь	13	45	43	65
Болезни желчевыводящих путей и поджелудочной железы	25	86	42	64
Инфекционные и паразитарные болезни	3	10*	23	35*
Болезни эндокринной системы, расстройств питания и нарушения обмена веществ	8	28	11	17
Болезни мочеполовой системы	3	10	10	15
Болезни органов дыхания	2	7	8	12

* – различия статистически достоверны (p < 0.05)

Таблица 2

Индекс фиброза и индекс гистологической активности у умерших больных ХВГ-ЦП в зависимости от класса тяжести по СРТ

Индекс фиброза (Desmet)	Количество больных ХВГ-ЦП			
	Класс В		Класс С	
	п	%	п	%
1–4 – слабый	1	3	1	2
5–8 – умеренный	3	10	7	11
9–12 – тяжелый	3	10	12	17
13–16 – цирроз	22	77	46	70
ИГА (I+II+III)				
1–3 – минимальный	0	0	0	0
4–8 – низкий	9	31	14	22
9–12 – умеренный	15	52	32	48
13–18 – высокий	5	17	20	30

Таблица 3

Степень и распространённость циркуляторных расстройств у умерших больных ХВГ-ЦП в зависимости от класса тяжести по СРТ

Степень циркуляторных расстройств	Количество больных ХВГ-ЦП			
	Класс В		Класс С	
	п	%	п	%
Отсутствуют	15	52	31	47
Менее 1/3	11	38	26	39
До 2/3	3	10	4	6
Более 2/3	0	0	5	8
Распространённость циркуляторных расстройств				
Отсутствуют	15	52	30	45
Менее 1/3	10	35	19	29
До 2/3	1	3	7	11
Более 2/3	3	10	10	15

ный (56%) и капиллярный (38%), так и протоковый (10%) и часто комбинированный (табл. 5).

Непосредственной причиной смерти наиболее многочисленной группы больных с декомпенсированным циррозом печени явилось кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (26%) и аррозионное кровотечение (30%). Осо-

бенностью данной группы было развитие у 12% пациентов флегмоны кишечника, последующего асцит-перитонита и смерти в результате тяжелой эндогенной интоксикации. Следует отметить, что основное заболевание протекало на фоне, алкогольной болезни (65%), гнойно-воспалительных заболеваний гепато-билиарной системы (64%), болезней

Таблица 4

Степень и вид стеатоза печени у умерших больных ХВГ-ЦП в зависимости от класса тяжести по СРТ

Степень и вид стеатоза	Количество больных ХВГ-ЦП			
	Класс В		Класс С	
	n	%	n	%
Степень стеатоза				
Отсутствуют	4	14	9	14
Менее 1/3	11	38	26	39
До 2/3	8	28	19	29
Более 2/3	6	20	12	18
Вид стеатоза				
Крупнокапельный	24	83	55	83
Среднекапельный	20	69	45	68
Мелкокапельный	7	24*	1	2*

* – различия статистически достоверны ($p < 0.05$)

Таблица 5

Характер и выраженность холестаза у умерших больных ХВГ-ЦП в зависимости от класса тяжести по СРТ

Характер и выраженность холестаза	Количество больных ХВГ-ЦП			
	Класс В		Класс С	
	n	%	n	%
Характер холестаза				
Внутриклеточный	16	56	40	56
Капиллярный	11	38	40	60
Протоковый	3	10	10	15
Выраженность холестаза (баллы)				
1	2	7	1	2
2	0	0	0	0
3	4	14	14	20
4	23	79	51	78

системы кровообращения (44%), инфекционных и паразитарных болезней (в том числе, туберкулеза (6%)), наркомании (11%), болезней мочеполовой сферы (15%), заболеваний органов дыханий (12%) (табл. 1). Законченная цирротическая трансформация печени установлена у 70% пациентов, незавершенная — у 30%. Индекс гистологической активности у 48% больных этой группы характеризовался умеренной степенью активности, у 22% — низкой и у 30% — высокой степенью. При этом характер распределения его активности существенно не отличался от ИГА больных второй группы (класс В) ($\chi^2 = 2,15$; $p = 0,34$) (табл. 2).

Степень нарушения циркуляции в печеночной дольке у большинства больных либо отсутствовала, либо была умеренно выражена. Только у единичных больных отмечены выраженные и тяжелые циркуляторные изменения. Их отсутствие и минимальная распространенность установлены у 74% пациентов, выраженная (до 2/3 печеночной дольки) — у 11%, субтотальное распространение циркуляторных рас-

стройств (более 2/3 печеночной дольки) — у 15% больных (табл. 3). У больных декомпенсированным ЦП превалировал внутриклеточный и капиллярный тип холестаза, а протоковый отмечен у 15%. Установлено увеличение частоты выявления капиллярного холестаза по сравнению с пациентами, страдающими субкомпенсированным ЦП ($\chi^2 = 4,86$; $p = 0,027$). У большинства пациентов (78%) выраженность холестаза была максимальная (табл. 4). Также заболевание сопровождалось развитием преимущественно смешанного типа стеатоза почти у всех больных. Установлено уменьшение частоты выявления мелкокапельного стеатоза по сравнению с пациентами, страдающими субкомпенсированным ЦП ($\chi^2 = 12,94$; $p = 0,001$). При этом степень выраженности стеатоза у больных третьей группы не отличалась от такового больных второй группы. Он отсутствовал у 14% больных, менее 1/3 печеночной дольки — у 39%, до 2/3 печеночной дольки — у 29%, более 2/3 печеночной дольки — у 18% больных (табл. 5).

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали несоответствие между клинико-морфологическими характеристиками поражения печени и исходом заболевания в зависимости от функционального класса по Child-Turcotte Pugh.

ВЫВОДЫ

1. Большинство умерших с цирротической стадией хронического вирусного гепатита составляют люди трудоспособного возраста, у 30% пациентов смерть наступает при наличии субкомпенсированной стадии и незаконченной цирротической трансформации ткани печени.
2. У большинства больных класса В и С болезнь протекает с отсутствием или минимальными циркуляторными нарушениями, превалированием внутриклеточного и капиллярного типов холестаза, преимущественно максимальной выраженности и смешанного стеатоза.
3. Причиной летального исхода 35% пациентов класса тяжести В и 25% пациентов класса тяжести С явились причины, не связанные с декомпенсацией основного заболевания. Несомненно, отрицательную роль в исходе заболевания сыграла сопутствующая патология с преобладанием у больных субкомпенсированным ХВГ-ЦП болезней желчевыводящих путей, поджелудочной железы и болезней системы кровообращения, а у больных декомпенсированным ХВГ-ЦП — алкогольной болезни.
4. Для предотвращения ранней смертности необходимо активное наблюдение за больными цирротической стадией ХВГ, ранняя санация гнойно-воспалительных заболеваний преимущественно гепато-билиарной зоны, исключение употребления алкоголя, дифференцированное лечение соматической сопутствующей патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гепатит С: консенсус 2002, Национальный институт здоровья (США), 10-12 июня 2002 // Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы. Инф. бюллетень. — 2002. — № 2 (15). — С. 3–11. <http://consensus.nih.gov> от 12 июня 2002 г.
2. Комарова Д. В., Цинзерлинг В. А. Морфологическая диагностика инфекционных поражений печени // СПб.: «Сотис», 1999. — 248 с.
3. Лобзин Ю. В., Жданов К. В., Волжанин В. М. Вирусные гепатиты — С-Пб: ИКФ «Фолиант», 1999 — 104 с.
4. Непомнящих Г. А., Айдагулова С. В., Непомнящих Д. Л. и соавт. Морфогенез хронического гепатита С и цирроза печени инфекционно-вирусного генеза // Бюллетень СО РАМН. — 2008. — Том 134(6). — С. 66–77.

5. Онищенко Г. Г. О государственных мерах по предупреждению распространения в Российской Федерации заболеваемости вирусными гепатитами // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2002. — № 3. — С. 4–8.
6. Серов В. В., Апросина З. Г., Крель П. Е. Хронический вирусный гепатит — одна из наиболее важных проблем медицины // Журнал Архив патологии. — 2004. — № 6. — С. 6–11.
7. Хазанов А. И., Некрасова Н. Н. Усовершенствование системы Child-Pugh // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2002. — № 2. — С. 16–19.
8. Chen S. L., Morgan T. R. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection // Int. J. Med. Sci. — 2006. — Vol. 3, № 2. — P. 47–52.
9. Desmet V. J., Gerber M., Hoofnagle J. H. et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging // Hepatology. — 1994. — Vol. 19(6). — P. 1513–1520.
10. Fattovich G., Stroffolini T., Zagni I., Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 127 (5), Suppl. 1. — S35–50.
11. Fing S. K., Lock A. S. Management of patient with hepatitis B virus-induced cirrhosis // Hepatology. — 2005. — Vol. 42. — P. 54–64.
12. Knodell R. G., Ishak K. G., Black W. C., Chen T. S., Craig R., Kaplowitz N. et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis // Hepatology. — 1981. — Vol. 1 (5). — P. 431–435.
13. Marcellin P. Hepatitis B and Hepatitis C in 2009 // Liver International. — 2009. — Vol. 29 (1). — P. 1–8.
14. Pawlotsky J. M. Pathophysiology of hepatitis C virus infection and related liver disease // Trends Microbiol. — 2004. — Vol. 12, № 2. — P. 96–102.
15. Poynard T., Ratziu V., Charlotte F. et al. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C // Journal of Hepatology. — 2001. — Vol. 34. — P. 730–739.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF SUBCOMPENSATED AND DECOMPENSATED LIVER CIRRHOSIS OF VIRAL ETIOLOGY

Novak K. E.

◆ **Resume:** The cause of death of 30% patients who have chronic viral hepatitis with clinically and pathoanatomically proven diagnosis of liver cirrhosis is not legitimate complications of underlying disease. Death occurs in the presence of subcompensated stage and incomplete cirrhotic transformation of liver tissue. This work presents analysis of death

causes, concomitant pathology, and also morphological studies of patients with cirrhotic stage of chronic hepatitis B, C and B+C with clinically significant disease outcome, based on determining the activity of inflammatory process by estimation of histological activity index (HAI), severity and prevalence of circulatory disturbances, liver cholestasis and steatosis.

◆ **Key words:** chronic viral hepatitis; liver cirrhosis; histological activity index; circulatory disturbances; cholestasis; steatosis; fibrosis index.

◆ Информация об авторах

Новак Ксения Егоровна – ассистент.
Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, кафедра инфекционных болезней взрослых.
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.
E-mail: kseniya.novak@mail.ru

Novak Kseniya Egorovna – assistant.
Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy, department of infection diseases.
194100, Saint-Petersburg, Litovskaya Street, 2.
E-mail: kseniya.novak@mail.ru